

**Das eosinophile Granulom der Lunge
(Histiocytosis X)**

**8 Fälle am Zentralkrankenhaus Gauting
in der Zeit vom 31. 3. 1971 bis 17. 9. 1974**

Peter Gribl

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551923_0084

Aus dem Zentralkrankenhaus Gauting

Direktor: Professor Dr.med.H.BLAHA

Das eosinophile Granulom der Lunge
(Histiocytosis X)
8 Fälle am Zentralkrankenhaus Gauting
, in der Zeit vom 31.3.1971 bis 17.9.1974

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Peter Gribl

aus

München

Jahr

1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Blaha

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Zöllner .

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 4.2.1975



Meinen lieben Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	S.: 1
Die makroskopische Pathologie beim eosinophilen Granulom der Lunge	S.: 3-4
Die histologischen Veränderungen in der Lunge	S.: 5-6
Diagnose und Differentialdiagnose des eosinophilen Granuloms der Lunge	S.: 6-7
Die röntgenologischen Veränderungen	S.: 7-8
Klinische Zeichen, Lungenfunktionsstörungen, Altersverteilung, Verlauf und Prognose	S.: 8-10
Die Stadieneinteilung und die extrapulmonalen Erscheinungsformen der Histiocytosis X	S.: 10
Das eosinophile Granulom des Knöchens: Lokalisation, Klinik, Therapie und Übergang in das Lipidgranulom	S.: 11-14
Die disseminierte, chronische Form der Histiocytosis: Altersverteilung, Lokalisation, Klinik, Prognose und Therapie	S.: 14-18
Die akute Verlaufsform der Histiocytosis X (Abt-Letterer-Sive Syndrom): Altersverteilung, Lokalisation, Klinik, Verlauf, Prognose und Therapie	S.: 18-19
Zur Ätiologie der Histiocytosis X	S.: 19-20
Beschreibung der 8 Fälle	S.: 21-48
Diskussion	S.: 49-51
Historisches	S.: 52-53
Zusammenfassung	S.: 54-55
Literaturverzeichnis	S.: 56-63
Lebenslauf des Verfassers	S.: 64

E i n l e i t u n g

Um die recht seltene Krankheit der pulmonalen Histiocytose X festzustellen, ist in den meisten Fällen eine auf die Pneumologie spezialisierte Klinik mit einer hohen Durchsatzrate und modernen diagnostischen Hilfsmitteln nötig.

Das Zentralkrankenhaus Gauting, unter der Leitung von Professor Dr. med. BLAHA, verfügt, neben einem nach modernsten Gesichtspunkten ausgelegtem Zentrallabor, über Apparaturen für Lungenfunktionsproben und Blutgasanalysen. Außerdem werden routinemäßig operative Eingriffe wie die Bronchoskopie mit Probeexcisionen, die perbronchiale Lungenbiopsie und die offene Lungenbiopsie durchgeführt. Thoraxchirurgische, abdominelle und orthopädische Operationen erweitern die Möglichkeiten für Diagnose und Behandlung am Zentralkrankenhaus.

Die histologischen Untersuchungen werden im Pathologischen Institut innerhalb des Zentralkrankenhauses, Leiter: Dr. med. W. SCHNELLER, durchgeführt. Ihm gilt für die Überlassung seines Bildmaterials und die liebenswerte Betreuung mein besonderer Dank.

Besonderen Dank will ich auch dem ärztlichen Direktor, Herrn Professor Dr. med. BLAHA sagen. Er ist Initiator dieser Arbeit und hat mich in fruchtbaren Diskussionen in väterlicher Weise beraten. Es ist besonders hervorzuheben, daß er mir zu jeder Zeit mit seinem Rat beistand. Die Diagnose der Histiocytose, besonders bei der Lungenbeteiligung, erscheint mir wichtig. Schwierige Differentialdiagnosen wie die Sarkoidose, die Tuberkulose oder das Bronchialkarzinom, um nur einige zu nennen, erfordern eine andere Behandlung und haben eine andere Prognose. Diese Arbeit hat die Aufgabe, die charakteristischen Züge der Krankheit in Diagnose, Differentialdiagnose, Klinik und Therapiemöglichkeiten darzustellen.

Die makroskopische Pathologie beim eosinophilen Granulom

Je nach der Art, in welcher man die Läsionen vorfindet, ist die Lunge unilateral oder beidseitig befallen. Die Infiltrationsherde können sich aber auch nur auf wenige Segmente beschränken. Die Größe der einzelnen Granulome reicht von Körnchengröße bis zu mehreren Zentimetern. Die Angaben differieren von Autor zu Autor. (Z.B. nach AULD bis zu 1,5 cm oder nach PRUZANSKI als größte Angabe bis zu 15 cm im Durchmesser zählende nekrotische Knoten). Nach AULD ist die Tendenz zur Verdichtung der Herde am Hilus zu erkennen. Die Granulome zeigen jedoch keine Beziehungen zu den Bronchien. Nach NADEAU sind die Hilus selten vergrößert. ARNETT und ACIERNO berichten uns zwei selten auftretende Fälle mit Hiluslymphknotenvergrößerung.

Auf der Schnittfläche der befallenen Lungenteile findet man weiche, teilweise nekrotische, gelblich-graue bis bräunliche Knötchen oder Knoten. Ihre Konsistenz ist niemals hart; es findet auch keine Kapselbildung um die Herde statt. In den Lungenbezirken, die an den Granulombefall angrenzen, treten Atelektasen auf. Liegen die Infiltrate in der Gegend der Pleura visceralis, so ist diese oft verdickt und hyalinisiert.

Fakultativ kommt es zur Bildung einer Wabenlunge. Nach KEATS und CRANE schwankt der Durchmesser der Cystchen oder Cysten zwischen 1 mm und 1,5 cm. Meist stehen die luftgefüllten Cysten nicht mit dem Bronchialsystem in Verbindung. Der Fall eines dreijährigen Jungen, der von SILVANESAN berichtet wird, bietet eine Ausnahme. Er fand bei dem Jungen Cysten, die zu den bronchioli respiratorii Verbindung hatten. Die teilweise Auskleidung der Bläschen mit respiratorischem Epithel veranlaßten ihn, an eine zusätzliche angeborene Wandschwäche der bronchioli respiratorii und der proximalen Teile der ductuli alveolares zu denken.

Nach KEATS und CRANE kommen zwei Mechanismen für die Entstehung der Blasen in Betracht: In den einzelnen Granulomen findet eine zentrale Nekrose statt. Die Diffusion von Luft in die nekrotischen Höhlen und der elastische Zug des intakten umgebenden Lungengewebes verursachen dann die Cystenbildung. Als Differentialdiagnose für die Wabenlunge sind die Sarkoidose, die idiopathische Lungenfibrose (Hamman-Rich Syndrom), die tubuläre Sklerose, die Pneumonokoniosen, die Sklerodermie und die Bronchiolitis zu nennen.

Wenn an der Lungenoberfläche liegende Blasen platzen, so entsteht als Komplikation ein Spontanpneumothorax. Nach HOFFMAN tritt ein Spontanpneu in 28% der Fälle, nach WEBER in 20 - 50% der Histiozytose X mit Lungenbeteiligung auf. Folgende Tabelle aus ROLAND zeigt eine Zusammenfassung von 15 Patienten mit ein- oder mehrfachem Spontanpneu als Komplikation des eosinophilen Granuloms der Lunge:

TABLE II. Summary of Reported Cases of Histiocytosis X with Pneumothorax.

SOURCE OF DATA	Yr	AGE yr.	SEX	RACE	PNEUMOTHORAX	X-RAY FINDINGS	LUNG FINDINGS	EXTRAPULMONARY LESIONS
Blahd et al. ¹⁰	1951	29	M	Caucasian	Multiple (5)*	Generalized interstitial fibrosis	Bullous emphysema; eosinophilic granuloma.	Lymphadenopathy; chronic sinus media; eosinophilic granuloma of bone (skull); diabetes insipidus.
Dennis & Rosalen ¹¹	1951	30	M	—†	Single	Pulmonary fibrosis; lower-lobe cysts (bilateral).	Parenchymal nodules; histiocytic infiltration.	Dermatitis; diabetes insipidus.
Henderson & Thompson ¹²	1953	32	M	—†	Single	Diffuse fibronodular infiltrate	—	Eosinophilic granuloma of bone (mandible)
Grant & Ginsburg ¹³	1955	32	M	—†	Single	"Honeycomb" lung	Parenchymal nodules; eosinophilic granuloma.	Diabetes insipidus
Heppleston ¹⁴	1956	24	F	—†	Multiple (2)*	—	Multiple cysts; eosinophilic granuloma	Spleen; liver; lymph nodes; thyroid; thymus; salivary glands (autopsy).
Weiss & Johnston ¹⁵	1957	22	M	Caucasian	Multiple (—)†	Diffuse nodular densities; apical cysts	Parenchymal nodules; numerous small cysts (7-10 mm.); eosinophilic granuloma.	Diabetes insipidus
Auld ¹⁶	1957	23	M	Caucasian	Multiple (5)*	Patchy nodular densities; emphysema	Parenchymal nodules; subpleural cysts; eosinophilic granuloma.	Dermatitis
Auld ¹⁶	1951	24	M	Caucasian	Single	Diffuse nodular densities	Parenchymal nodules; apical blebs; eosinophilic granuloma	None
Nadeau et al. ¹	1960	39	M	Caucasian	Multiple (4)*	"Honeycomb" lung	Eosinophilic granuloma	None
		17	M	Caucasian	Multiple (4)*	"Honeycomb" lung	Eosinophilic granuloma	Diabetes insipidus
		31	M	Caucasian	Single	"Honeycomb" lung	Eosinophilic granuloma	Diabetes insipidus
Marze et al. ²	1961	20	M	Caucasian	Single	Diffuse nodular densities	Parenchymal nodules; eosinophilic granuloma.	None
Hoffman et al. ¹⁷	1962	31	M	—†	Single	Diffuse nodular densities	Multiple subpleural blebs; parenchymal nodules; eosinophilic granuloma.	Dermatitis
		39	M	—†	Multiple (2)*	Diffuse nodular densities	Eosinophilic granuloma	None
Bickers et al. ¹⁸	1962	27	M	Caucasian	Multiple (2)*	"Honeycomb" lung	—	Eosinophilic granuloma of bone (pubis)
Present case	1963	13	F	Caucasian	Multiple (5)*	Diffuse fibrosis; multiple cysts.	Numerous small subpleural cysts (4-20 mm.)	Diabetes insipidus; eosinophilic granuloma of bone (mandible, mastoid); hepatomegaly; hearing loss; growth retardation.

*No. of episodes of pneumothorax in parentheses.

†Not stated.

Die jüngsten Berichte über den Spontanpneu stammen von E.T. GELFAND. Zwei Mädchen im Alter von 16 und 17 Jahren mit Wabenlungen beidseits als Folge einer auf die Lungen beschränkten Histiozytosis X kamen mit einem beidseitigen und einem einseitigen Pneumothorax in die Klinik.

Die histologischen Veränderungen in der Lunge bei der Histiocytosis X

Wir verdanken AULD die Darstellung der wahrscheinlichen Morphogenese der pulmonalen Histiocytosis X. Am Anfang entsteht ein herdförmiges Granulom im interstitiellen Lungengewebe. Das Granulom enthält als wesentliche Bestandteile Histiozyten, mit blassem oder leicht eosinophil angefärbten Zytoplasma und einem ovalen, manchmal segmentiertem Kern. Gewöhnlich findet man einige kleine Vakuolen, die hell sind, oder sich basophil anfärben, im Zytoplasma. FARINACCI berichtet in seiner Erstbeschreibung eines eosinophilen Granuloms der Lunge neben normalen Histiozyten von Schaumzellen, die seit der 4 Phasentheorie von ENGEL-BRETH-HOLM als fettspeichernde Histiozyten angesehen werden.

Als zweiter typischer Bestandteil treten viele eosinophile Granulozyten auf. Lymphozyten, Plasmazellen und Riesenzellen sind in geringerer Anzahl vorhanden oder können ganz fehlen. Nach KEATS und CRANE haben die Riesenzellen entweder ein den Langhanszellen ähnliches Aussehen, oder sie bilden eine Art syncytiale Ansammlung von atypischen Retikulozyten. Einen Vergleich der Zellen zwischen der Sarkoidose der Lunge und der Histiocytose X zieht BASSET.

Zunächst ist das herdförmige Granulom im interstitiellen Gewebe der Lunge gelegen. Es kann in Beziehung zu den Arteriolen treten. Dann sieht man in Intima, Media und Adventitia eine Infiltration von Histiozyten und Eosinophilen. Die Endothelzellen schwellen auf, und das Lumen wird im Sinne einer Endangitis eingeengt. Ein Ring von Histiozyten, Eosinophilen, Lymphozyten, Plasmazellen und Monozyten umgibt die befallenen Gefäße. Noch ist die alveoläre Struktur vorhanden. Schreitet der Prozeß fort, so infiltrieren die Histiozyten das ganze Lungengewebe. Die Bronchiolen, die ductuli alveolares und die Alveolarsepten werden befallen. Die Lungenstruktur wird vernichtet. GRACEY berichtet, daß die Zahl der Kapillaren in den Alveolarsepten durch die Zellinfiltrate und die Fibrose vermindert ist. Die Wand der Kapillaren ist intakt und nicht infiltriert. Die Invasion der Histiozyten in die Alveolarsepten und die Bronchiolenwände ist nach NADEAU das Hauptkriterium für die histologische Diagnose der Histiocytose X. Das Auftreten von Eosinophilen und Riesenzellen ist nicht obligat. Entdeckt man die Histiozyten und die anderen Granulomzellen nur in den Alveolarräumen, darf die Diagnose eosinophiles Granulom der Lunge nicht gestellt werden. Eher wird man dann an eine atypische Pneumonie denken.

Die histologischen Untersuchungen von ANDERSON und FORAKER über die Entwicklung der Fibrose beim eosinophilen Granulom zeigen, daß es zuerst zu einer Zunahme von Fibroblasten und Retikulinfasern des befallenen Lungengewebes (= der Alveolarwände, der Bronchiolen und der Gefäße) kommt. Später werden

die Retikulinfasern durch kollagene Fasern ersetzt. Das Endstadium bildet die Hyalinisation. Eine ähnliche Form der Lungenfibrose beobachtet man bei der Sarkoidose und bei atypischen Pneumonien, während beim Hamman-Rich Syndrom eine zunehmende Fibrosierung ohne Zerstörung der bestehenden Struktur zu erwarten ist.

Im Rahmen der proliferativen Endangitis der Arteriolen verschließt sich das Gefäßlumen. Zentrale Nekrosen durch die Minderdurchblutung entstehen. Die Nekrosen werden resorbiert oder sie brechen durch benachbarte Bronchiolenwände und gelangen in den Bronchialbaum. Die Entstehung der sich entwickelnden Wabenlunge wurde schon oben beschrieben. Als weiteren Mechanismus für die Cystenbildung in der Lunge gibt AULD das Entstehen eines obstruktiven Emphysems als Folge der Bronchiolarwandinfiltrationen an. Das Zerreißen der geschwächten Wände und das Auftreten von kommunizierenden Höhlen erklären so die größeren Zysten.

In jedem Stadium kann es zur Ausheilung kommen. Je nach Fortschreiten der Läsionen sind totale Remissionen oder Lungenfibrosen und als deren Komplikation ein Cor pulmonale zu erwarten.

Diagnose und Differentialdiagnose des eosinophilen Granuloms der Lunge

Die klinische Diagnose der pulmonalen Histiozytose ist nicht leicht zu stellen. Das liegt zum einen daran, daß die Symptome, die der Patient bietet, recht uncharakteristisch sind und daß oft keine Beschwerden empfunden werden. Ebenso wenig gibt es pathognomonische Veränderungen im Blut. Auch aus den Lungenfunktionsprüfungen kann man sich keine bedeutende Hilfe für die Diagnose eines eosinophilen Granuloms der Lunge erwarten. Etwas mehr in diese Richtung weist das Röntgenbild der Lunge. Da der Lungenbefall als einzige Manifestation der Histiocytosis X recht selten ist, (bis 1966 gab es nach CRUTHIRDS nur 67 Fälle in der Weltliteratur) hilft die Entdeckung einer extra-pulmonalen Manifestation und deren histologische Untersuchung, an eine Lungenbeteiligung zu denken. Die endgültige Diagnose aber kann nur histologisch gestellt werden.

Symptome:

Eine Tabelle aus WILLIAMS über 45 Fälle des eosinophilen Granuloms der Lunge zeigt die Symptome, die man zumeist von den Patienten erfährt:

TABLE I
Presenting Symptoms in 45 Cases of Pulmonary Eosinophilic Granuloma

Symptom	Number
1. No symptoms	7
2. Cough	3
3. Dyspnea on exertion	13
4. Fatigability	9
5. Fever (greater than 100° F.)	4
6. Weight loss	15
7. Chest pain (excluding pneumothorax)	4
8. Hemoptysis (gross)	1

Danach klagen 75% der Patienten über Husten. In 8 von 11 Fällen, die von ARNETT berichtet werden und in 49% der von THOMPSON (aus einem Kollektiv von 39 Patienten) aus der Literatur gesichteten Fälle, wird ebenfalls ein gewöhnlich unproduktiver Husten angegeben. Alle 7 von NADEAU vorgestellten Patienten erwähnten einen milden oder leicht produktiven Husten.

Eine Rötung der Bronchialschleimhaut, die bei der Bronchoskopie von MAZZITELLO und auch VIRSHUP berichtet wurde, erklärt eventuell den Hustenreiz oder sie ist durch das Husten verursacht. Nach THOMPSON findet man in ungefähr 30% Gewichtsverlust, einen Diabetes insipidus und Thoraxschmerzen. Ein Spontanpneu erscheint in 28%, Dyspnoe gibt WILLIAMS in 28%, THOMPSON in 26% an. Selten tritt Müdigkeit auf, ganz selten kommt es zu Haemoptysen. Das leichte Fieber, das in manchen Fällen angegeben wird, versteht ARNETT als eine mit der Krankheit nicht zusammenhängende Reaktion auf einen Infekt. Von großer Bedeutung aber ist, daß ein Teil der diagnostizierten Fälle der pulmonalen Histiocytosis X (36% bei ARNETT, 16% bei WILLIAMS, 18% bei THOMPSON) ohne Beschwerden waren.

Die röntgenologischen Veränderungen beim eosinophilen Granulom der Lunge

Die oft einzige zur Diagnose hinweisende Spur ist die Thoraxübersichtsaufnahme. Sie bewährt sich außerdem als Verlaufskontrolle. Eine Charakterisierung der wichtigsten Röntgenveränderungen gibt uns WILLIAMS mit folgender Tabelle:

Characterization of the Initial Chest Roentgenogram

Type of Abnormality	Number
1. Diffuse nodular infiltrations, both discrete and confluent	11
2. Above, with reticular pattern	9
3. Diffuse nodularities, discrete and confluent, and multiple small cystic areas throughout	12
4. Predominant linear, "fibrotic" picture with honeycomb appearance	4
5. Unilateral or bilateral infiltrations, with confluency and a pneumonic pattern	1
6. No definite pattern described	4
7. Normal roentgenogram*	1
Total	45

* Case of May, L. A., Gunkle, J. M., and Dugan, D. J.²¹

Als Hauptbefunde stellt er diffuse, knötchenförmige Infiltrationen vor, die diskret und konfluierend sind. Eine weitere "typische" Veränderung ist das Auftreten von vielen kleinen cystischen Arealen. Meistens treten die Verschattungen bilateral auf (HANY). Einen einseitigen Befall fand ACIERNO. NADEAU und auch ARNETT berichteten über zunächst unilaterale Infiltrationen, die sich später auf den anderen Lungenflügel ausdehnten. HANY sieht in den verschiedenen Röntgenbefunden einen Stadienablauf: "Initial zeigen sich weiche Fleckschatten, die bald, entweder einer diffusen retikulären Zeichnung oder nodulären Schatten mit Durchmesser von 1-10 mm Platz machen. Letztere sind in der Regel auch diffus und bilateral, in seltenen Fällen nur vereinzelt oder gar solitär. Das Honigwabengbild stellt ein fortgeschrittenes Stadium dar." Normalerweise findet man keine noduläre Hilusverschattungen. Lediglich ARNETT und ACIERNO veröffentlichten Fälle mit hilären Verschattungen.

Als Differentialdiagnose für den Lungenbefall bei der Histiocytosis X kommen in Betracht: Die Sarkoidose, die Tuberkulose, eine Lymphangiosis carcinomatosa, die idiopathische Lungenfibrose (Hamman-Rich Syndrom), die tuberöse Sklerose, die Pneumokoniosen, die Sklerodermie, Lungenfibrosen unbekannter Ursache, bei einseitigem Befall auch das Bronchialkarzinom und Tumormetastasen.

Klinische Zeichen, Lungenfunktionsstörungen, Altersverteilung, Verlauf und Prognose der pulmonalen Histiocytosis X

Wie schon früher bemerkt, gibt es keine Veränderungen im Blut, die der Histiocytose X eigen sind. Die meisten Autoren sprechen von einer Leukozytose um 10000/mm³ (z.B.: HOFFMAN, GRANT, LIVINGSTON, AULD). Öfter wird eine leichte Eosinophilie gefunden (z.B.: GRANT, LIVINGSTON, ACKERMANN, NADEAU), die nach AULD sogar in der Hälfte aller Fälle auftritt. Fast regelmäßig ist die Blutsenkung erhöht (HOFFMAN, KOHOUT, LIVINGSTON). Nach CRINQUETTE ist der Tuberkulintest in 40% der Fälle positiv. KOHOUT wandte bei einer 40-jährigen Patientin den Hautfenstertest an, der einen Ausfall zeigte, wie er sonst nur bei malignen Erkrankungen üblich ist:
Abbildung entnommen aus KOHOUT:

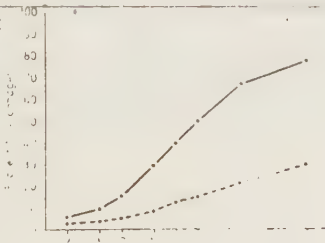


Abb. 1 Makrophagenreaktion im Hautfenstertest. Die Reaktion der Makrophagen ist beim Morbus Hand-Schüller-Christian (—) im Vergleich zur Reaktion bei einem gesunden Vergleichsfall (---) deutlich verzögert und vermindert.

Eine detaillierte Analyse der Lungenfunktionsstörungen gibt HOFFMAN: Die fortschreitenden Infiltrationen des interstiellen Gewebes und der Lungenarteriolen führen zu einer Verminderung der Compliance. MAZZE berichtet Ähnliches. Weiter findet man verkleinerte Lungenvolumina; eine verminderte Vitalkapazität (ebenso bei ROLAND und GEORGES), eine Erhöhung des quotienten Residualvolumen/totaler Lungenkapazität (ROLAND, HIRSCH), und eine Verminderung des Inspiratorischen Volumens und des Expiratorischen Reservevolumens. Die maximale Atemkapazität ist erniedrigt (Atemgrenzwert). Diese Veränderungen können reversibel sein.

Durch die Verdickung der Alveolarmembranen entwickeln sich Diffusionsstörungen. Die Einengung und Verlegung der Arteriolen führt außerdem zum Zurückgehen der Arteriolenzahl. So kann es trotz Verbesserung der Ventilation zu irreversiblen Diffusionsstörungen kommen. Es werden zur Beurteilung die O_2 und die CO Diffusion gemessen.

Je nach Ausdehnung der Infiltrationen sieht man als Folge des alveokapillären Blocks eine Hyperventilation. Die Hypoxaemie und die vermehrte Totraumbelüftung verursachen sie. Vermehrt wird CO_2 abgeatmet. Eine respiratorische Alkalose entsteht. Die Beobachtung, daß beim eosinophilen Granulom der Lunge eine Cyanose auftritt, die als Folge der Durchblutung von weniger gut belüfteten Lungenanteilen oder durch Shunts zu erklären ist, veranlaßt HOFFMAN den Schaden an den Gefäßen als schwerwiegender zu sehen, als die Verdickungen an den Alveolarmembranen. Bei anderen granulomatösen Lungenveränderungen, wie bei der Sarkoidose oder der Berylliose, treten letztere mehr in den Vordergrund.

Altersverteilung:

Man findet in der Literatur verschiedene Altersverteilungen. In WILLIAMS Patientengut von 45 Fällen, beträgt das Durchschnittsalter 31 Jahre. NADEAUS sieben eigene Patienten sind im Schnitt 39 Jahre alt, seine gesammelten Literaturfälle, 21 an der Zahl, 27 Jahre alt. Die kaukasische Rasse ist anscheinend besonders am Krankengut beim eosinophilen Granulom beteiligt. Die erste Schilderung einer pulmonalen Histiocytose, die innerhalb einer Familie auftrat, verdanken wir HIRSCH. Ein 62-jähriger Mann erkrankte an einer pulmonalen Histiocytose X mit letalem Ausgang innerhalb eines Jahres. Zwei Jahre später wurde bei seinem 42-jährigen Sohn bei einer Routineaufnahme ein eosinophiles Granulom der Lunge vermutet und später durch eine Lungenbiopsie bestätigt. Spätere Kontrollaufnahmen zeigten eine Besserung.

Verlauf und Prognose:

Über den Verlauf und die Prognose eines diagnostizierten eosinophilen Granuloms der Lunge kann nie mit Sicherheit etwas ausgesagt werden. Seit LICHTENSTEINs Arbeit,

in welcher er das eosinophile Knochengranulom, die Hand-Schüller-Christiansche Krankheit und das Abt-Letterer-Siwe Syndrom als verschiedene Ausdrucksformen desselben Basisprozesses zusammengefaßt, und die Krankheit als Histiocytosis X bezeichnet, wird die pulmonale Beteiligung als Erscheinungsform der chronisch-disseminierten Variante gewertet. Zunächst kommt es also darauf an, ob der Befall der Lunge einen mono-, oligo- oder polysymptomatischen Befund darstellt. Das solitäre Granulom der Lunge zeigt meist einen milden Verlauf (AULD, THOMSON, MAZZITELLO, ARNETT), der je nach Ausdehnung und Dauer der Läsionen, entweder zur Zurückbildung oder zur Fibrosierung führt. Die Hauptkomplikationen sind das chronische cor pulmonale bei einer weiter fortgeschrittenen Fibrose und das Auftreten eines eventuell rezidivierenden Spontanpneus bei der Wabenlunge. Die Verlaufsdauer schwankt von mehreren Monaten bis zu Jahren.

Die akut verlaufende Form der Histiocytose, bei der zumeist die Lunge beteiligt ist, tritt meist bei Kindern auf. Die Prognose ist infaust. Die Krankheitsdauer beträgt wenige Wochen (SCHAFER) bis Monate. Die ausgedehnte Lungenbeteiligung äußert sich in Atemnot und Cyanose. Bei Erwachsenen ist eine akute Histiocytosis X eine Rarität (PRUZANSKI). Auf die extrapulmonale Symptomatik der beiden Verlaufsformen wird im weiteren Verlauf der Arbeit eingegangen.

Die Stadieneinteilung und die extrapulmonalen Erscheinungsformen der Histiocytosis X

1953 faßte LICHTENSTEIN das Krankheitsbild des eosinophilen Knochengranuloms, das Hand-Schüller-Christian Syndrom und die Abt-Letterer-Siwesche Erkrankung zu einer Einheit zusammen. Er verurteilte die oft willkürlich gewählten Bezeichnungen für diesen Krankheitsprozeß und schlug den Namen Histiocytosis X als umfassenden Begriff vor. Wir verdanken ihm außerdem eine Klassifikation der verschiedenen Verlaufsformen:

TABLE I - Classification of Histiocytosis X

Histiocytosis X, localized to bone (eosinophilic granuloma, solitary or multiple)
Histiocytosis X, disseminated, acute or subacute (L.S. syndrome)
With distinctive skeletal lesions (E. G.),
With transition to chronic phase (X.C.)
Histiocytosis, disseminated, chronic (S.C. syndrome)
With distinctive skeletal lesions (E. G.)
With early extraskeletal lesions (multiple sites) resembling E. G.
With acute or subacute exacerbation (L.S.)
With involvement predominantly of bones, lungs, pituitary, and/or brain, skin, mucous membranes, oral and genital, liver or lymph nodes, etc. in varying combinations, as the case may be

Das eosinophile Granulom des Knochens

Die prognostisch wohl günstigste Form des eosinophilen Granuloms ist das solitäre Granulom des Knochens. Die Herde treten einzeln oder in der Mehrzahl, monoostisch oder polyostisch auf. Nach UEHLINGER entspricht ihre Verteilung der des roten Knochenmarks. Die Schädeldachknochen sind für ihn die Praedilektionsstellen. Das solitäre Knochengranulom wird häufiger als multiple Herde festgestellt. Zwei Tabellen, die eine aus UEHLINGER, die andere aus SEARBARO zeigen verschiedene Auffassungen über die Lokalisation der Granulome:

Tabelle aus UEHLINGER:

Autor:	Solitärherde		Multiple Herde		%
	DUNSTON, WILLIAMS und LAWRY	GREEN und FARBER	DUNSTON, WILLIAMS und LAWRY	GREEN und FARBER	
Schädel	13	2	8	6	
Rippen	6		21	21	
Oberarmknochen	6		7	6	
Becken	2	1	5	5	
Oberarmknochen	2		7	7	
Schambein	2		2	2	
Speiche	1				6
Brustbein	1				
Schulterblatt	1		2	2	
Schulterbein	1				2
Unterkieferknochen	1		1	2	
Wadenbein			2	1	
Wurzel			9	8	
Gesichtsknochen			2	2	

Das eosinophile Knochengranulom tritt nach UEHLINGER meist bei Kindern und Jugendlichen bis zu 20 Jahren auf. Der Patient bemerkt zunächst örtliche Schmerzen und eine Weichteilschwellung ohne Hyperämie des betroffenen Bezirkes. Eventuell findet man subfebrile Temperaturen, selten eine Eosinophilie. Die Blutfette weichen nicht von der Norm ab, ebenso wenig wie der Ca- und der PO₄-Spiegel. Spontanfrakturen werden gelegentlich gemeldet (JATTE und LICHTENSTEIN). Die Lage der Läsion bestimmt weitgehend die Symptomatik. So führt das Kiefergranulom zum Zahnausfall, die supraorbitale Lage zu Drückerscheinungen auf den Augapfel; Felsenbeingranulome zerstören das Mastoid, die Labyrinthkapsel, perforieren in den äußeren Gehörgang unter Schonung des Trommelfells.

Tabelle aus SBARBARO

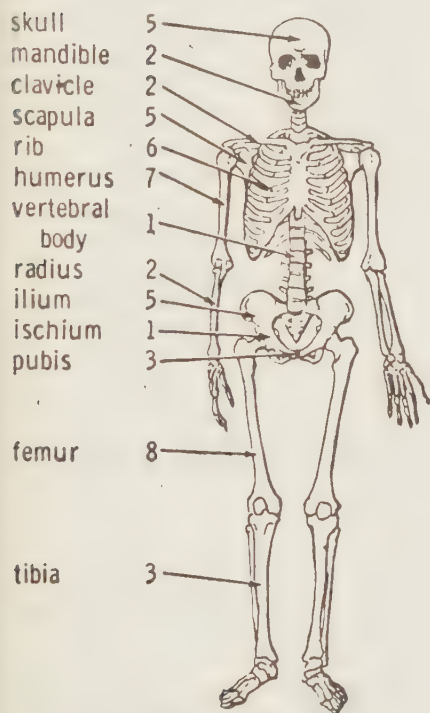


Fig. 1.—Site of involvement of 50 presenting lesions of eosinophilic granuloma. No case involved epiphysis, hands, or feet. Lesions were equally distributed between metaphysis and diaphysis.

Corticoidgaben beschrieben. SBARBARO berichtet über 5 Fälle, die eine Remission nach Behandlung mit Cytostatika (Mechothrethine Hydrochlorid und Methotrexat) zeigten. Den solitären chirurgisch gut erreichbaren Herd wird man kürettieren. Die Prognose für das isolierte Knochengranulom wird allgemein als gut angesehen. Multiple Herde kommen meistens zur Ausheilung. In seltenen Fällen erfolgt ein Übergang in die chronisch disseminierte oder noch seltener in die akute Form (z.B.: SANTELMANN).

Man tastet scharfe Defektränder. Die Geschwindigkeit des Wachstums läßt an das Ewing-Sarkom, an Carcinometastasen, an ein multiples Myelom, an ein Neuroblastom, an Osteomyelitiden oder an Zystenbildung denken. Nach FELDMÜLLER müssen differentialdiagnostisch auch eine Ostitis tuberculosa, ein Fibrosarkom, ein Chondrosarkom und ein Chondromyxoidfibrom in Erwägung gezogen werden. Das Röntgenbild zeigt osteolytische Herde mit ringförmigen Verdichtungen umgeben. Nach PAILLAS sind jedoch auch pseudo-angiomatöse und flechtenförmige Ausbreitungsarten möglich. Die Diagnose wird durch die Probeexcision gestellt. Makroskopisch findet man nach JAFFE und LICHTENSTEIN ein weiches, bräunliches Granulationsgewebe, das oft cystisch und haemorrhagisch ist. Es besteht aus Histiocyten und Eosinophilen und phagocytischen vielkernigen Riesenzellen. FELDMÜLLER hebt als wichtige differentialdiagnostische Hilfe "umschriebene, wie agglutiniert wirkende Gruppen von eosinophilen Leukozyten" hervor.

Eine kausale Therapie existiert nicht. Spontanremissionen kommen vor. Als Therapiemethoden werden die Kürettage, Bestrahlungen (BOPP empfiehlt die fraktionierte Bestrahlung am Betatron mit 10-15 Einzeldosen von 150-300 R - insgesamt 2000-3000 R - mit schnellen Elektronen) und

Den Beweis für die Umwandlung des eosinophilen Granuloms des Knochens in die Form des Lipidgranuloms, wie es für die Hand-Schüller-Christiansche Erkrankung typisch ist, lieferten ENGELBRETH-HOLM, TELUM und CHRISTENSEN. Sie demonstrierten an Hand von 5 Fällen, die schon früher von GREEN und FARBER aufgestellte unitaristische Auffassung über die Hand-Schüller-Christiansche Erkrankung, das Abt-Letterer-Siwe Syndrom und das eosinophile Granulom des Knochens.

Nach ENGELBRETH-HOLM vollzieht sich der Übergang vom eosinophilen Knochengranulom zum Lipidgranulom in 4 Stufen: In der Proliferationsphase erkennt man eine intensive Histiozytenvermehrung, außerdem Plasmazellen, eosinophile Leukozyten sowie Lymphozyten. Die Granulationsphase ist durch Gefäßsproßung, Eosinophile, Nekrosen und Blutungen, Riesenzellen und beginnende Lipidspeicherung gekennzeichnet. In der Xanthomatösen Phase bilden sich die Infiltrationen langsam zurück, die Histiozyten speichern Cholesterin und werden so zu den Schaumzellen; zuletzt erfolgt eine starke Lipidspeicherung. Die fibröse Phase zeigt ein netzartiges kollagenes Faserwerk, in welchem auch Retikulinfasern enthalten sind.

Eine Tabelle aus UEHLINGER nach FRISCHKNECHT zeigt die prozentuale zytologische Differenzierung des eosinophilen Knochengranuloms:

Tabelle 1 (nach Frischknecht)

Prozentuale zytologische Differenzierung des eosinophilen Knochengranuloms

Fall I

	Schädelmark (300 Zellen ausgezählt)	Knochenmark (400 Zellen ausgezählt)
	21. Nov. 1948	11. Jan. 1949
„Tumorzellen“ (Retikulumzellen 20 u)	76,6	75,25
Mitosen	0,3	0,5
Zweikernige	1,0	1,75
Übergang zu Pigmentphagozytose	5,6	1,0
Makrophagen (25 - 40,3 u)	3,6	1
Polynukleozyten	1	0,5
Eosinophile Leukozyten (13,6 u)	11,3	15,5
Neutrophile Leukozyten (13,5 u)	3	1,75
Basophile Leukozyten	0,3	
Lymphozyten	1	2,5
Plasmazellen		0,25
Verhältnis lebender Zellen zu gut erhaltenen Zellen	200 : 400	80 : 100

Auf Grund der Normcholesterinämie erklärte THANNHAUSER die Lipidspeicherung als intrazellulären Stoffwechseldedefekt der Histiozyten. ZÖLLNER stellt sich die noch unbeantwortbare

Frage, "ob diese Störung des Cholesterinstoffwechsels spezifisch für die Schüller-Christiansche Krankheit ist, oder ob man sie als unspezifische Folge einer gewissen Entartung ("cholesterinige Degeneration") der Histiozyten ansehen muß, wie sie bei verschiedenen granulomatösen Veränderungen vorkommen kann, mehr oder minder analog zu Virchows Fettphänerose." Er untersuchte Granulomgewebe auf deren Cholesteringehalt:

Cholesteringehalt des Granulomgewebes bei SCHÜLLER-CHRISTIAN'Scher Krankheit

	Cholesteringehalt in Prozent des Trockengewichtes			
	freies Cholesterin		Cholesterinester	
	normal	Fall	normal	Fall
Xanthom der Dura	~ 0.2	3.2	~ 0.1	15.3
Lymphknoten	0.6	0.7	0.3	11.9
Knochengranulom (histologisch „Atypisches Schüller-Christians- Granulom“)		2.31		12.3
Knochengranulom des gleichen Falles (histologisch Frühstadium)		0.14	"	0.09

Die disseminierte, chronische Form der Histiocytosis X (Hand-Schüller-Christiansche Erkrankung)

Die Altersverteilung wird in der Literatur uneinheitlich angegeben. Nach MALLORY sind vorwiegend ältere Kinder, nach LICHTENSTEIN Kinder und jüngere Erwachsene, manchmal ältere Erwachsene als die Meisterkranken angegeben. BEGEMANN gibt den Häufigkeitsgipfel zwischen 20-50 Jahren an.

Die klassische Trias des Hand-Schüller-Christian Syndroms besteht aus Knochenläsionen, Exophthalmus und einem Diabetes insipidus. Sie wird ebenso wie der "Landkartenschädel" selten bei einem Patienten gefunden. Eine Tabelle aus AVERY zeigt die wichtigsten klinischen Manifestationen:

Tabelle aus AVERY:

SCHÜLLER-CHRISTIAN DISEASE

Age at Onset	Sex	Race	Clinical Manifestations														X-ray Manifestations													
			Skull Bones	Facial Bones	Orbit	Exophthalmos	Skin	Joint	Claw	Liver	Spleen	Anemia	Heart Disease	Trial	Edema	Edema Available	Calcium	Calcium	Calcium	Calcium	Calcium	Calcium	Calcium	Calcium	Calcium	Calcium	Calcium	Calcium	Calcium	Calcium
6 mo.	F	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6 mo.	M	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8 mo.	M	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1 yr.	M	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9 mo.	M	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12 mo.	M	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
14 mo.	M	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
18 mo.	M	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
18 mo.	M	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
18 mo.	M	Negro	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
20 mo.	F	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3 yr.	F	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3 yr.	F	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3 yr.	M	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3 yr.	M	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4 yr.	M	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4 yr.	F	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7 yr.	F	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9 yr.	M	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9 yr.	M	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10 yr.	M	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
24 yr.	F	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
25 yr.	F	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
29 yr.	F	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
29 yr.	F	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
31 yr.	M	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
32 yr.	F	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
40 yr.	M	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
17 yr.	M	White	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12 yr.	M	Negro	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Chief Complaint...			6	5	6	5	5	1	2	0	0	1																		

+ () = chief complaint

* 0 = absent

† + = present

Am häufigsten ist das Skelettsystem betroffen. Das Schädeldach zeigt die häufigste Infiltration. Das Felsenbein und das Mastoid, und auch die Orbita sind seltener befallen. Die Mandibula ist eine der häufigeren Prädeliktionsstellen. Becken, die Rippen und der Femur zeigen den häufigsten Befall im übrigen Skelett. Eine Ausnahme bilden die Hand- und Fußknochen. AVERY berichtet als einziger über ihren Befall. Der Druck von Duraläsionen auf die Hypophyse verursacht einen Diabetes insipidus durch Druckatrophie. Nach BEGEMAN kann es zu Zwergwuchs und Infantilismus kommen. Wuchert das Granulationsgewebe von den Schädelknochen herkommend in die Orbita, wird ein Exophthalmus bemerkt. Nach ZÖLLNER werden in seltenen Fällen eine Sehnervenatrophie oder eine Stauungspapille gefunden.

Granulome an der Zahnwurzelspitze führen zu vorzeitigem Zahnverlust. Im übrigen kann jedes Organ befallen sein. Bei cerebraler Beteiligung stehen nach ZÖLLNER Gleichgewichtsstörungen, Verminderung des Sehvermögens und Störungen der Sprache und des Schluckakts im Vordergrund. Infiltrationen der Dura verursachen je nach Lage und Ausdehnung eine Drucksymptomatik. Über cerebellare Dysfunktionen berichtet BRAUNSTEIN. Häufiger ist auch die Leber und die Milz betroffen. 35 von 117 Patienten, über die ENRIQUEZ berichtet, zeigen eine Lymphadenopathie. Tabelle aus ENRIQUEZ über die Symptome bei der Histiocytosis X:

Table 1
Symptoms and Signs and Follow-up Data on 117 Patients With Histiocytosis X and Traced for 3 Years*

Symptom or sign	Children (ages 0-14 yr)			Adults (ages 15 yr and over)		
	Total	Status after 3 yr Living	Dead	Total	Status after 3 yr Living	Dead
Nodular involvement only	3	2	1	2	2	...
Organ involvement only ("eosinophilic granuloma")	20	20	...	19	19	...
Both osseous and nonosseous involvement	58†	44‡	14†	15†	14†	1†
Anemia	31	19	12	5	4	1
Thrombocytopenia	10	10	1	1	1	1
Leukopenia	10	1	9	1	1	1
Lymphadenopathy	30	21	11	5	4	1
Hepatosplenomegaly	17	8	9	1	1	1
Splenomegaly	11	3	8	1	1	1
Diabetes insipidus	21	19	2	7	7	1
Exophthalmos	15	8	7	1	1	1
Otitis	20	11	9	1	1	1
Skin lesions	24	14	10	4	4	1
Stomatitis	14	9	5	5	5	1
Dental problems	11	11	1	1	1	1
Pulmonary involvement	12	0	0	7	6	1
Total patients	81	66	15	36	35	1

*Four of the 117 patients were traced for 2½ years only and were asymptomatic at the end of this period.

†Total of the numbers in the breakdown of this number exceeds the number because some patients had had more than one symptom or sign.

Zur Diagnose verhilft neben dem feingeweblichen Präparat die elektronenmikroskopische Untersuchung nach Langerhanszell-Granula (WOLFF, NIEBAUER) in den Histiocyten. Eine Lungenbeteiligung sieht man nach KOHOUT und BEGEMANN in 1/3 der Fälle. In etwa der Hälfte der Fälle entdeckt man Hautläsionen (BEGEMANN). Nach BRAUN-FALKO werden sie am häufigsten an Kopf, Brust, Oberbauch, Achseln, Hals und Ellenbeuge gefunden. Seltenere ist die Schleimhautbeteiligung. BRAUN-FALKO beschreibt die Hautläsionen: "Wo vorhanden, führen sie zu teilweise ausgedehnten symmetrischen Eruptionen kleinpapulöser, schuppen- und krustentragender Effloreszenzen von hellgelber bis tiefdunkelbrauner Farbe, die auch als Xanthoma disseminatum imponieren." Sogar Konjunktiven- und Hornhautinfiltrationen kommen vor. Über die Schleimhautbeteiligung, und zwar bei Mund-, Gaumen-, Magen- und Darmschleimhaut berichten NEIBLING, BALMER, BIRKENSTOCK. GREGG zeigt den Befall der Harnblase auf. Weiter wird in der Literatur über die Beteiligung der labia maiora, des perineums, des anus und des orificium ani

von Mc COULLOUGH, der Lippen von JOHANNESSEN, des Herzens von KOHOUT und des Dienzephalons und des Thorakalmarkes von LINDLAR berichtet. Das Knochenmark ist selten betroffen. Je nach Organbefall sind die Beschwerden, mit welchen die Patienten den Arzt aufsuchen, verschieden. Eine Tabelle aus ENRIQUEZ zeigt die häufigsten Beschwerden von 117 Patienten:

Complaint	Children (ages 0-14 yr)	Adults (ages 15 yr and over)
Palpable or visible mass	27	3
Tenderness	19	24
Rash	8	
Enlarged lymph nodes	5	
Stomatitis	5	1
Orbits	5	
Dilated nasolacrimal	2	3
Painful mass	5	
Leukopenia	3	
Fever	1	1
Pain and fever	1	
Headache		2

Die Röntgenveränderungen am Skelett entsprechen den Läsionen beim solitären oder multiplen eosinophilen Granulom des Knochens, die Veränderungen an der Lunge wurden früher beschrieben. Bluthemisch kennen wir keine spezifischen Veränderungen. Die Splenomegalie bedingt die auftretende Verminderung der Thrombozyten und der Leukozyten.

Die Prognose wird in der Literatur verschieden gestellt. GROSS denkt in 30% der Fälle an einen fatalen Ausgang. SCHAFFER und DENNIS geben eine Letalität von 70% an. Die beste Prognose stellt AVERY mit einer Mortalität von 13%. Die chronische Form der Histiocytose (Hand-Schüller-Christiansche Erkrankung) dauert viele Jahre. Durch die Hypophysenbeteiligung und auf Grund eines chronischen Cor pulmonale, als Folge der Lungenfibrose und durch das Auftreten von Komplikationen wie Thrombocytopenie und Leukopenie kann die Krankheit zum Tode führen. Nach ENRIQUEZ ändert eine Lungenbeteiligung, wenn sie nicht zu massiv ist, in der Kindheit die Prognose nicht. Eine kausale Therapie für die Histiocytosis X gibt es nicht. Mit wechselndem Erfolg werden Röntgenbestrahlung, Corticoide, ACTH, Löstderivate und Folsäureantagonisten angewandt. (ENRIQUEZ, THOMPSON, WILLIAMS, AVERY, ZÜLLNER). Nach BEGEMANN ist bei Lungenbefall mit einer Strahlentherapie wegen der daraus resultierenden Strahlenfibrose vorsichtig zu verfahren. Gute Erfolge mit Corticoiden und oder ACTH zeigt eine Tabelle aus WILLIAMS:

Type of Therapy Given	Number of Patients	Average Length of Follow-Up (Months)	Patients Initially Asymptomatic	Patients with Symptomatic Improvement	Patients with No Follow-up Data	Change Seen on Chest Roentgenogram			
						No Change	Moderate Clearing	Marked Clearing	No Change on Follow-up
I. No therapy	13	31	1	9	2	3	3	3	4
II. ACTH and/or corticosteroids	20	14	3	11	4	5	10	3	2
III. X-radiation	5	17	—	2	2	1	2	1	—
IV. X-radiation and corticosteroids	4	10	2	—	1	2	1	—	1
V. Other therapy (antimicrobials)	3	18	1	2	—	2	1	—	(—)

* One roentgenogram showed "increased fibrosis" in a 32 month follow-up period.

LIEBIG schlägt eine frühzeitige Behandlung mit Corticoiden bei Befall der Lunge vor, um die Gefahr der Lungenfibrose zu verringern. Er betont die Notwendigkeit einer Langzeitbehandlung, selbst wenn eine Remission nach zweimonatlicher Corticoidgabe noch nicht festzustellen ist. Die Knochenläsionen wird man bestrahlen. Bei disseminierten Fällen wird man eine Cytostatikabehandlung (Löstderivate und Pölsäureantagonisten) versuchen. Der Diabetes insipidus wird symptomatisch mit Adiuritin behandelt.

Die akute Verlaufsform der Histiocytosis X (Abt-Letterer-Siwe Syndrom)

Die akut verlaufende Histiocytosis X tritt meistens bei kleinen Kindern auf. Eine sehr selten vorkommende Ausnahme bildet der Fall einer 22-jährigen Frau, den PRUZANSKI berichtet. Der klinisch foudroyante Verlauf endet meistens mit dem Tod des Patienten. Nach LICHTENSTEIN kommen aber Übergänge in die chronische Form der Histiocytose vor.

Klinisch findet man einen fieberhaften oder auch subfebrilen Verlauf, mit Hepato-Splenomegalie, generalisierten Lymphknotenvergrößerungen, außerdem eine Anämie und Neigung zur Purpura. Häufig ist die Lunge befallen. Atemnot, Cyanose und gelegentlich Hämoptysen imponieren. KOZLOWSKI ist der Meinung, daß Fälle von akuter Histiocytosis X bei Kindern häufiger als Pneumonie oder Septicopyämie verkannt werden. Er fügt außerdem als Differentialdiagnosen die Unreife der Lunge, angeborene Wabenlungen, angeborene pulmonale Lymphangiectasien und die Mukoviszidose hinzu. Die Lokalisation der Knochenläsionen ist oft auf den Schädel begrenzt. Als Begleitinfektionen sieht man eine eitrige Mittelohrentzündung und Mastoiditis.

SCHAFER berichtet von der Beteiligung des Gastro-intestinal-Traktes, der Nieren, des Thymus, des Pankreas und der Tonsillen. Im Blut tritt eine Leukozytose, oder nach BEGEMANN eine Lymphopenie auf. Die Monocyten können vermehrt sein, nach BEGEMANN werden manchmal leukämische Werte erreicht. Die schubweise auftretenden Hauteffloreszenzen sind vielfältig: "Petechiale Blutungen; disseminierte Eruption flacher, bräunlicher kleiner Krusten- oder Schuppentragender Papeln; auch erosiv nässende Erscheinungen, mit Vorliebe für Kopf und Rumpf" (BRAUN-FALCO). Die Schleimhäute können auch befallen sein. Die Heilungsquote beträgt nach REWALD 10%. Als Therapie werden Cytostatika (nach BEGEMANN Folsäureantagonisten) Corticoide und Antibiotika zur Besserung der Sekundärinfektionen, versucht. Nach DRESCHER können auch Vinblastinsulfat (GURTNER ist der gleichen Meinung), Cyclophosphamid, Chlorambucil, 6-Mercaptopurin und Vincristin versucht werden.

Zur Ätiologie der Histiocytosis X

Bis jetzt konnte keine eindeutige Aussage über die Ätiologie des eosinophilen Granuloms gemacht werden. Klinische und pathologische Gemeinsamkeiten einzelner Fälle veranlaßten die Autoren der Publikationen zu Erklärungsversuchen der Krankheit.

Das Auftreten von solitären Knochenläsionen nach einem Trauma, das von OTANI berichtet wurde, läßt an eine traumatische Ursache denken. Die geringe Anzahl solcher Fälle und das Fehlen jeglicher Erklärung für eine solche Genese bei der akuten oder auch chronischen Form erklären dies als unwahrscheinlich.

Gegen eine bakterielle oder mycotische Infektion spricht die Tatsache, daß niemals positive Bakterien- oder Pilzkulturen isoliert aus den Läsionen wurden. Außerdem fehlen die regionären Entzündungszeichen wie z.B. Rötung und Calor bei den Knochenherden und die Schwellung der regionären Lymphknoten.

Eine Virusinfektion bei der Histiocytosis wurde nie beobachtet. Auch findet sich kein Bericht über einen Übergang eines eosinophilen Granuloms in eine Viruserkrankung. Auch wurden weder eine Lymphocytose, noch Einschlusskörper gefunden. Nach JACKSON beschreibt als einziger den Fall eines 51-jährigen Mannes mit einer plaque-ähnlichen, die Pleura und das Mediastinum infiltrierenden Läsion (histologischer Befund: eosinophiles Granulom) mit erhöhten Psittacosistitern. Seit der Entdeckung tubulärer Partikel im Zytoplasma von Histiocyten bei einem eosinophilen Granulom der Lunge durch TURIAP und BASSET 1965 wird die Virusnatur der Histiocytosis X wieder mehr diskutiert. Keine Züchtung durch Übertragung auf Nährmedien ist aber gelungen (TURIAP 1967). Diese partikel ähneln außerdem den Einschlüssen der Langerhanszellen der Haut,

den sogenannten "Langerhansbodies".

Das Löffler-Syndrom verläuft rascher: Im Blut imponiert eine Eosinophilie bis 60%, die Alveolen sind mit Eosinophilen angefüllt und es fehlt die Infiltration der Histiozyten.

Gegen eine parasitäre Ursache sprechen das Fehlen von Wurmeiern und das Nichtvorhandensein der Parasiten selbst.

Als erster versucht AULD die Histiocytose als allergische Reaktion auf ein unbekanntes Agens darzustellen. Er führt als wichtigstes Argument die Gewebseosinophilie an. Der Befall der Gefäße mit vorwiegend Histiozyten und Eosinophilen und die Proliferation der Endothelzellen erinnern ihn an eine allergische Gefäßentzündung, wie die periarteritis nodosa. Hinzu kommt, daß in etwa 10% eine Blut-eosinophilie auftritt und anamnestisch ein Asthma bronchiale zu erfahren ist. AULD hält die Histiocytosis X der Lunge als die chronische allergische Antwort auf ein Inhalationsantigen, während das Löffler-Syndrom die akute Form darstellt. Allerdings sind damit die extrapulmonalen Läsionen nicht erklärt. An eine genetische Ursache für die Erkrankung mit der Histiocytosis X denkt FREUNDLICH. Er berichtet von zwei Familien, in welchen die Abt-Letterer-Siwe'sche Erkrankung in Form einer autosomal recessiven Vererbung auftrat. Insgesamt sind 23 betroffene Familien bekannt.

F a l l b e s c h r e i b u n g e n

Fall Nr.1

Wilhelm Sch., geb.: 31.3.1930, Alter: 41 Jahre
im Zentralkrankenhaus vom 31.3.1971 bis 16.4.1971

Der Patient wird vom Lungenfacharzt zur Abklärung eines Lungenbefundes, der bei einer Röntgenreihenuntersuchung festgestellt wurde, mit Verdacht auf Sarkoidose in das Zentralkrankenhaus eingewiesen.

Anamnestisch sind eine Zehenfraktur nach einem Betriebsunfall 1954 und eine Rippenfraktur nach einem Autounfall 1967 zu erfahren.

Der Untersucher findet einen unauffälligen Patienten ohne Beschwerden. Lediglich morgens bestünde ein Hustenreiz mit etwas grauem Auswurf. Der Patient gibt an, täglich etwa 30 Zigaretten zu rauchen.

Die Thoraxübersichtsaufnahme zeigt einen unauffälligen knöchernen Thorax und ein etwas nach links verbreitertes Herz. Das Mediastinum ist normal konfiguriert. Die rechte und die linke Lunge zeigen in der Peripherie des Mittel und Unterfeldes vermehrt streifige Zeichnung und diffuse unscharf kleinfleckige Verschattungen. Die Hili sind verbreitert: Rechts durch Ringfiguren sowie erbs- bis pfenniggroße Fleckschatten, links durch erbsgroße Fleckschatten. Die Zwerchfelle sind glatt, ausreichend gewölbt, die sinus beiderseits frei.

Die Sputumproben sind mikroskopisch und kulturell negativ. Der Cardioliointest ist ebenfalls negativ.

Blutwerte: Hb: 17 g%; Erys.: 5,7 Mil.; Hämatokritt: 43 %;
Leukoz.: 8300; Harnstoff-N : 12,5 mg%; GtT: 14 mU; BKS :
20/25 mm.

Im Urin sind keine Leukozyten, Erythrozyten, Bakterien, Eiweiß und Bilirubin nachweisbar.

Da eine früher vorgenommene Bronchoskopie und Probeexzision der Bronchusschleimhaut keine Diagnose ergab, wird am 1.4. eine offene Lungenbiopsie vorgenommen. Der Operationsbericht von Oberarzt Dr. med. CLAUBERG enthält folgende Angaben zur makroskopisch-anatomischen Situation: "Es finden sich lockere Adhäsionen zwischen vorderer Brustwand und Oberfläche der Lunge. Sie werden teilweise scharf, teils stumpf gelöst. Ebenso finden sich strangförmige Adhäsionen von der Unterlappenspitze zur hinteren Thoraxwand. Im Oberlappen finden sich mehrere, wenig dicht

stehende knötchenförmige Herde. Ebenso sind in der Unterlappenspitze gleichartige Herdchen bis etwa Streichholz-kopfgröße zu tasten. Ein Gewebsbezirk an der Unterkannte des Oberlappens, mit sicher tastbaren Knötchen, wird mit zwei Bronchusklemmen eingefangen und exzidiert."

Die histologische Untersuchung der Probeexcision wird von Dr. med. W. SCHNELLER, Leiter des pathologischen Instituts am Zentralkrankenhaus Gauting, durchgeführt:

Makroskopie:

"Ein gut zwetschgenkerngroßes dunkelbraun-rotcs Lungengewebsstück und kleinere Stückchen, auf den Schnitten trifft man auf einzelne bis fast pfefferkorngroße unscharf abgesetzte dunkelbraunrote Knötchen, die zum Teil subpleural sind."

Mikroskopischer Befund:

"Man findet im Lungengewebe im Zusammenhang mit kleinen Bronchiolen und subpleural kleine Herde, die hauptsächlich aus histiozytären Elementen bestehen. Außerdem sind Fibroblasten dabei, besonders in den Zentren. Schließlich Lymphozyten und Plasmazellen und in verschieden starkem Maß eosinophile Granulozyten. In einem dieser Knötchen sind sie massenhaft vorhanden. Im Zentrum dieser Knötchen ist das ursprüngliche Lungengerüst nicht mehr erkennbar. Die elastischen Fasern sind zerstört. Am Rand der Knötchen geht das obengenannte Infiltrat in die Alveolarsepten hinein und verbreitert diese. Die Alveolarepithelien sind hier kubisch umgewandelt. Im Zentrum der Knötchen hämosiderinspeichernde Makrophagen und andere Makrophagen mit einem eisennegativen braunen Pigment. An einer Stelle findet man ein kleines histiozytäres Infiltrat das im Zentrum eine Langhanssche Riesenzelle aufweist. Das Lungengewebe im Übrigen, besonders an den Rändern eine Fibrose des Interstitiums in den Lobuluszentren, aber auch in der Peripherie der Lobuli. Die Gefäße in der Nähe der Granulome zum Teil mit einer Zellvermehrung und Intimaproliferation. An anderer Stelle mit gewöhnlicher Wandstruktur. Wandungen der Bronchiolen mit etwas verstärkter Muskulatur und geringer Fibrose, aber ohne wesentliche entzündliche Zellinfiltration. Alveolen oft mit desquamierten Epithelien angefüllt, die zum Teil Hämosiderin speichern. In einem Bezirk eine Atelektase. In den respiratorischen Räumen reichlich abgeschilferte Alveolarepithelien. Kleine Pulmonalarterienäste zeigen hier, und an anderer Stelle auch eine Fibrose."

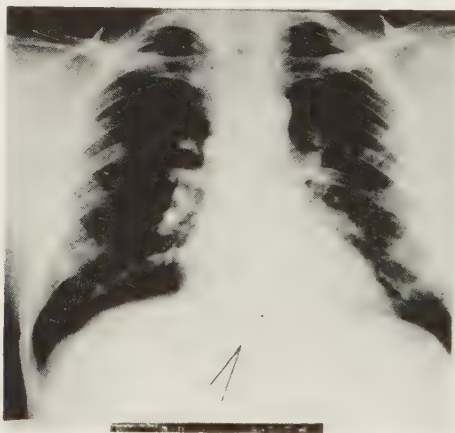
Diagnose:

"Eosinophales Granulom der Lunge (kleinknotige disseminierte Form)."

Um Knochenläsionen auszuschließen, werden Röntgenaufnahmen vom Schädel und dem Becken angefertigt. Es sind keine Läsionen nachweisbar. Eine Leberpunktion deckt

eine geringgradige Parenchymverfettung auf. Die Wunde heilt ohne Komplikationen. Am 16.4.1971 wird der Patient in die Kontrolle des Lungenfacharztes entlassen. Eine Behandlung war nicht erfolgt.

Eine Nachuntersuchung am 3.6.1971 ergibt eine Konstanz der Infiltrationen und eine zunehmende Transparenz auf der Seite der Lungenbiopsie. Dort waren bei der Entlassung Reste eines durch die Operation verursachten Ergusses noch zu sehen.



Fall Nr.: 1

Etwas nach links verbreitertes Herz. In beiden Lungen in der Peripherie des Mittel- und Unterfeldes vermehrt streifige Zeichnung und diffuse unscharf kleinfleckige Verschattungen. Verbreiterung beider Hili.

Fall Nr.2

Yasar D., geb.: 16.5.1929; Alter: 42 Jahre
im Zentralkrankenhaus vom 15.11.1971 bis 17.2.1972

Ein seit mehreren Wochen bestehender Husten ohne Auswurf und Nachtschweiß veranlassen den Patienten, zum Lungenfacharzt zu gehen. Von dort wird er wegen des Verdachts auf Tuberkulose in das Zentralkrankenhaus eingewiesen.

Anamnestisch ist eine Daumenschnittverletzung 1968 mit chirurgischer Wundversorgung zu erfahren. Der Patient gibt an, 1,5 Jahre in einem Kohlenbergwerk untertags gearbeitet zu haben.

Dem Untersucher stellt sich ein sonst unauffälliger Patient vor, der über Husten ohne Auswurf, Nachtschweiß und eine Gewichtsabnahme von 6 kg in 3 Monaten berichtet.

Das Thoraxröntgenbild zeigt einen unauffälligen knöchernen Thorax mit normaler Herzgröße und einem etwas nach rechts verbreiterten Mediastinalschatten. Beide Lungen sind übersät von klein- bis mittelfleckigen unscharf begrenzten Verschattungen, die eine Tendenz zum Konfluieren hiluswärts zeigen.

Der Tuberkulintest mit 10 TE ist positiv. Alle Sputumproben sind mikroskopisch und kulturell negativ.

Blutwerte: Hb.: 15 g%; Erys: 4,7 Mil.; Hämatokrit: 46,6 %; Leukozyt.: 9300; Differentialblutb.: Stabk.: 1%; Segmentk.: 71%; Lymphoz.: 23%; Monoz.: 2%; Eosinoph.: 2%; Basoph.: 1%; Quick-Wert: 100%; Gesamteiweiß: 7,8 g%; PO_4 : 4,1 mg%; Cholesterin: 194 mg%; Harnstoff-N: 16 mg%; Harnsäure: 8 mg%; Kreatinin: 0,8 mg%; Bilirubin: 0,4 mg%; alk. Phosphat.: 82 mU; LDH: 150 mU; GPT: 37 mU; GOT: 35 mU; Cl: 103 mval; K: 4,5 mval; Na: 143 mval; Ca: 9,7 mg%; Glukose: 93 mg%; BKS: 38/75 mm.

Der Urin ist frei von Leukozyten, Erythrozyten, Bakterien, Bilirubin und Eiweiß.

Lungenfunktionsproben:

	Sollwerte	Ist-Werte
Atemfrequenz :	12-20/min	22/min
Atemminutenvolumen :	9100 ml/min	8800 ml/min
spezifische Ventilation :	23-33	27
Atemzeitquotient :	1:1,0-1:1,5	normal
Vitalkapazität :	3470 ml	2300ml±80%
Totalkapazität :	4480 ml	4010ml±90%
1-Sekundenkapazität :	76% d. VK	77% d. VK
Atemgrenzwert :	96,2 l/min	97,0 l/min
bronchialer Strömungswiderstand :		normal
funktionelle Residualkapazität :		2810±70% d. TK
Residualvolumen :		1210±30% d. TK

Es zeigt sich eine geringgradige restriktive Ventilationsstörung mit einem etwas vergrößertem Residualvolumen.

Der Patient wird anfangs mit Tuberkuloseheilmitteln (INH, SM, RMP) behandelt. Weil keine Änderung des Lungenbefundes erreicht wird, entschließt man sich am 31.1.1972 zur offenen Lungenbiopsie. Über die makroskopischen Veränderungen der Lunge berichtet der Operateur, Oberarzt Dr. med. CLAUBERG:

"Es finden sich strangförmige Adhäsionen und flächenhafte Verklebungen zwischen Lunge und vorwiegend der vorderen Brustwand. Besonders im Oberlappen sind knotige Herde zu tasten, weniger auch im Unterlappen. Es wird die Lingula vorgezogen und aus deren Unterkannte eine ausgiebiggroße PE entnommen."

Das entnommene Stück Lungengewebe wird von Dr. med. W. SCHNELLER, Leiter des pathologischen Instituts am Zentralkrankenhaus Gauting, untersucht:

Makroskopie:

"Ein 2 x 2 x 1 cm messendes Lungengewebsstückchen mit unscharf abgesetzten grau bräunlichen Infiltraten, insgesamt feste Konsistenz."

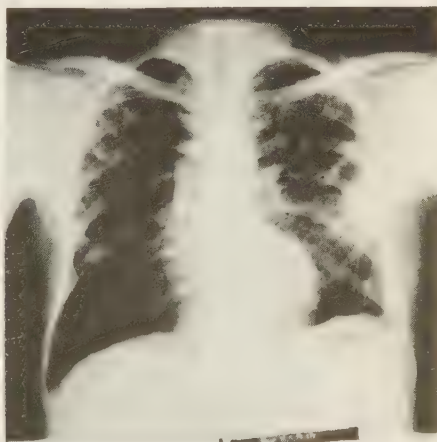
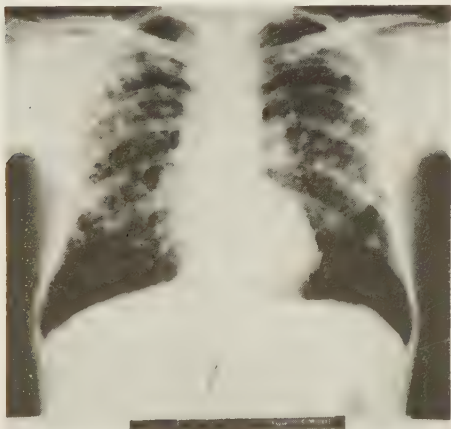
Mikroskopischer Befund:

"Man sieht innerhalb des Lungengewebes, zum Teil dicht unter der Pleura bis pfefferkorngroße Infiltrate von denen die offenbar jüngeren aus histiozytären Wucherungen zusammengesetzt sind, welche die respiratorischen Räume ausfüllen. Das Zellbild ist ganz gleichmäßig. Man hat den Eindruck einer tumorähnlichen Proliferation. Im Zentrum sind aber schon einzelne eosinophile Granulozyten nachweisbar. Die anderen Herde zeigen eine stärkere Fibrose. In dieser Fibrose, aber auch daneben noch eine massive Infiltration mit eosinophilen Granulozyten. Die zellreichen Herde wiederum wie oben beschrieben mit histiozytären Infiltrationen, die allerdings noch mit Lymphozyten untermischt sind, auch einzelne Lymphfollikel kommen vor. In diesen stärker fibrosierten Herden Ablagerung von reichlich anthrakotischem Pigment und von polarisationsoptisch doppelbrechenden Partikeln, jedoch ohne silikotische Gewebsreaktion. Auch im adventitiellen Gewebe der zentrilobulären Bronchiolen und Gefäße starke Anthrakose. Die genannte Fibrose in den Herden findet sich auch noch in der Umgebung in den Alveolarsepten. Die Herde haben Beziehung zu größeren Bronchiolen, denen sie unmittelbar benachbart sind. Deren glatte Muskulatur ist hyperplastisch. Die respiratorischen Räume zwischen den Herden enthalten oft desquamierte Alveolarepithelien, die Alveolarsepten stellenweise etwas mehr Zellen. Die Pleura ist von gewöhnlicher Dicke. Kleine Pulmonalarterienäste mit etwas verstärktem adventitiellem Bindegewebe, das aber zellarm ist, mit etwas verstärkter glatter Muskulatur. Hier und da auch eine Endothelproliferation."

Diagnose:

"Eosinophile Granulome der Lunge mit verschiedenem Alter. "

Zum Ausschluß extrapulmonaler Läsionen erfolgt eine Leberblindpunktion und eine Röntgenaufnahme des Schädels. Beide Untersuchungen geben keinen Hinweis auf eine extrapulmonale Beteiligung. Eine Behandlung erfolgt nicht. Die Operationsnarbe heilt komplikationslos. Am 17.2.1972 wird der Patient im guten Allgemeinzustand entlassen. Dem zuständigen Lungenspezialarzt wird die Überwachung des Befundes empfohlen. Auf der Thoraxkontrollaufnahme bei Entlassung ist eine spontane Abnahme der Verschattungen beider Lungenflügel zu sehen.



Fall Nr.: 2

Fein- bis mittelfleckige unscharf begrenzte Verschattungen in beiden Lungenflügeln, mit der Tendenz zu den Hili zu konfluieren. Gut sichtbare Abnahme der Infiltrate im rechten Bild.

Fall Nr.3

Victor Sch., geb.: 21.6.1932, Alter 40 Jahre
im Zentralkrankenhaus vom 16.8.1972 bis 23.8.1972

Seit dem 25.11.1970 waren bei dem Patienten in beiden Lungenoberlappen kleincystische Gebilde röntgenologisch aufgefallen, die als angeborene Lungencysten gedeutet wurden. Am 8.10.1972 hatte sich bei einer erneuten Thoraxröntgenkontrolle eine Veränderung im Sinne einer kleinfleckigen Verschattung beider Lungenflügel ergeben. Außerdem klagte der Patient seit Sommer 1972 über starken Hustenreiz ohne Auswurf. Zur Abklärung des Befundes erfolgt am 16.8.1972 eine stationäre Aufnahme in das Zentralkrankenhaus.

Anamnestisch sind eine Appendektomie 1939, eine Kieferhöhlenoperation nach Zahnextraktion und Trigeminasneuralgie 1965, eine Tonsillektomie 1965, eine praediabetische Stoffwechsellage und eine durch Leberpunktion festgestellte geringgradige Fettleber, eine Gastroenterostomie mit Braunscher Anastomose (wegen eines Ulcus duodeni, wobei eine Pankreasfibrose festgestellt wurde) zu erfahren. Eine selektive Vagotomie und Splenektomie erfolgte im Juli 1970, eine erneute stationäre Behandlung im Oktober 1970 wegen Verdacht auf einen Pankreasstein. Auch ist eine hämorrhagische Gastritis im August 1971 zu erfahren.

Bei der Aufnahme stellt sich dem Untersucher ein 40-jähriger Mann vor, der außer einer mäßigen Lymphknotenvergrößerung im Kieferwinkel beidseits und einem starken Hustenreiz ohne Auswurf keinen pathologischen Befund bietet.

Die Thoraxröntgenaufnahme zeigt eine feinfleckige Durchsetzung beider Lungen mit der Tendenz zur Verdichtung in beiden Mittelgeschoßen. Beide Hili sind vergrößert und verdichtet. Die Zwerchfelle, das obere Mediastinum, der knöcherne Thorax und das Herz-Gefäßband lassen keine Veränderungen erkennen.

Der Tuberkulintest und die angelegten Sputumkulturen sind negativ.

Blutwerte: Hb: 11,2 g%; Erys.: 4,86 Mil.; Hämatokrit: 46,6 g%; Leukoz.: 8200; Differentialblutb.: Lymphoz.: 26%; Segmentk.: 53%; Stäbkern.: 3%; Eosinoph.: 14%; Mono.: 3%; Plasmaz.: 1%; Quick-Wert: 77%; Gesamteiweiß: 6,6 g% (Alb.: 54%, α_1 : 5%, α_2 : 15%, β : 14%, γ : 10%)
Cl: 106 mval; K: 4,1 mval; Na: 142 mval; Ca: 9,9 mg%; Glucose: 80 mg%; PO₄: 5,7 mg%; Cholesterin: 191 mg%; Harnstoff-N: 0,04 mg%; Harnsäure: 6,8 mg%; Kreatinin: 0,7 mg%; Bilirubin: 0,3 mg%; alk. Phosphat.: 112 mU; LDH: 205 mU; GPT: 20 mU; GOT: 19 mU; BkS: 26/36 mm.

Der Urin ist frei von Eiweiß, Glucose, Bilirubin, Bakterien, Leukozyten und Erythrozyten.

Lungenfunktionsproben:

	Sollwerte	Ist-Werte
Atemfrequenz :	12-20/min	12/min
Atemminutenvolumen :	10500ml/min	11000ml/min
spezifische Ventilation :	23-33	31
Atemzeitquotient :	1:1,0-1:1,5	normal
Vitalkapazität :	5850 ml	3470ml=59%
Totalkapazität :		
1-Sekundenkapazität :	76% d. VK	63% d. VK
Atemgrenzwert :	164 l/min	89 l/min
bronchialer Strömungswiderstand:	-	-
funktionelle Residualkapazität :	-	-
Residualvolumen :	-	-

Es zeigt sich eine mittelgradige kombinierte (restriktive und obstruktive) Ventilationsstörung.

Am 17.8.1972 wird linksseitig eine offene Lungenbiopsie durchgeführt. Über die makroskopischen Veränderungen berichtet der Operateur, Prof. Dr. med. BLAHA:

"Beim Betasten der linken Lunge fallen zahlreiche, etwa buntstecknadelkopfgroße derbe Knötchen auf, die den gesamten Oberlappen, etwas geringer den Unterlappen, durchsetzen. Ein größerer Knoten ist nicht zu tasten. Vergrößerte Lymphknoten sind nicht palpatorisch nachweisbar. Zur histologischen Untersuchung wird aus dem Unterrand des linken Oberlappens eine FE entnommen."

Das entnommene Gewebstück wird von Dr. med. W. SCHNELLER, dem Leiter des pathologischen Instituts am Zentralkrankenhaus, untersucht.

Makroskopie:

"Ein Lungengewebsstückchen vom Lappenrand, größter Durchmesser 2 cm. Die Pleura etwas gebuckelt. Auf den Schnitten unter der Pleura bis fast erbsgroße unscharf abgesetzte blaßgraue, etwas glänzende Knötchen, insgesamt das Lungengewebe etwas verfestigt sich anführend."

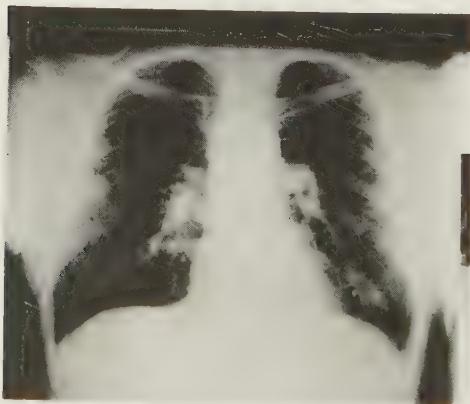
Mikroskopischer Befund:

"Unmittelbar unter der Pleura ist ein größerer Knoten, der sich zum Teil aus histiozytären Elementen zusammensetzt, die von massenhaft eosinophilen Granulozyten durchsetzt sind und hier und da Lymphozyten und Plasmazellen enthalten. Dazwischen sind größere vernarbte Abschnitte, schließlich am Rand Ausbreitung der histiozytären Infiltrate, aber auch der Vernarbung in die Lobulus- und Alveolarsepten. Die respiratorischen Räume sind hier in kleincystische Gebilde umgewandelt, die zum Teil von Bronchiolenepithel ausgekleidet werden, zum Teil von einem kubisch umgewandelten Alveolarepithel. In den Zysten abgeschilferte Alveolarepithelien, zum Teil mit Lipoidspeicherung. In den vernarbten Bezirken ist anthrakotisches Pigment abgelagert und ein bräunliches eisen negatives Pigment und nur wenig Eisenpigmente."

Diagnose:

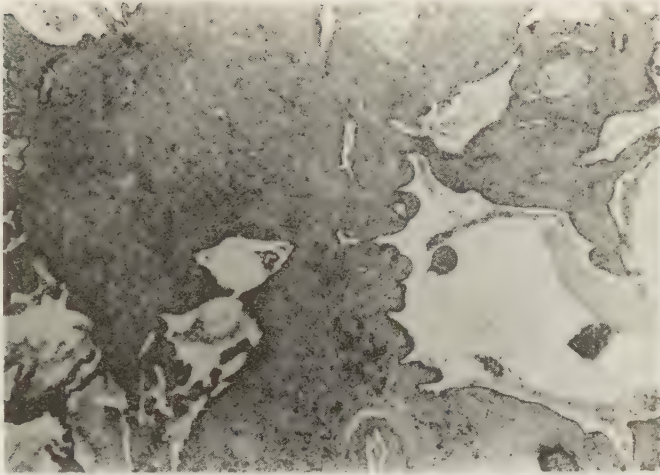
"Eosinophiles Granulom der Lunge (disseminierte Form)" Der postoperative Verlauf ist komplikationslos. Zum Ausschluß von extrapulmonalen Herden werden das Becken, die Wirbelsäule und die Oberarme durchleuchtet. Es sind keine Veränderungen zu sehen. Röntgenaufnahmen vom Schädel in zwei Ebenen ergeben linsengroße glattbegrenzte Aufhellungsfiguren im os frontale. Röntgenologisch sind sie von Schädeldachosteolysen nicht unterscheidbar. Ob es sich bei fehlender klinischer Symptomatik um Knochenherde der Histiocytosis X handelt, ist nur durch eine Biopsie entscheidbar.

Am 23.8.1972 wird der Patient zur Nachbehandlung in eine Privatklinik entlassen. Eine Medikation von Corticoiden unter Berücksichtigung der Ulcusanamnese wird empfohlen. Röntgenologisch ist keine Änderung der Lungeninfiltrationen zu sehen.



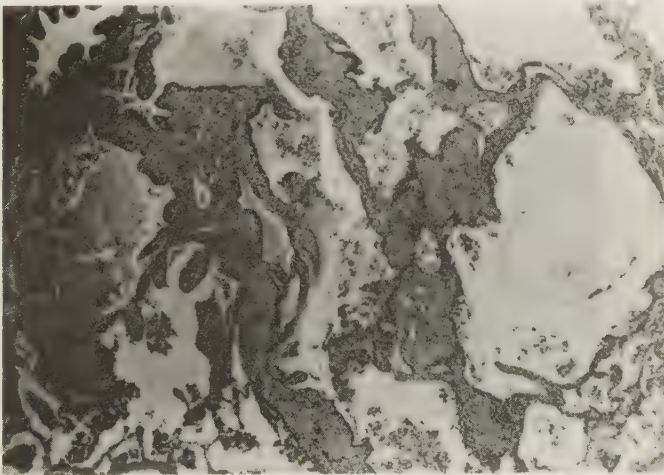
Fall Nr.: 3

Feinfleckige Durchsetzung beider Lungen mit der Tendenz zur Verdichtung in beiden Mittelgeschoßen. Vergrößerung und Verdichtung beider Hilfi.



Fall Nr.: 3

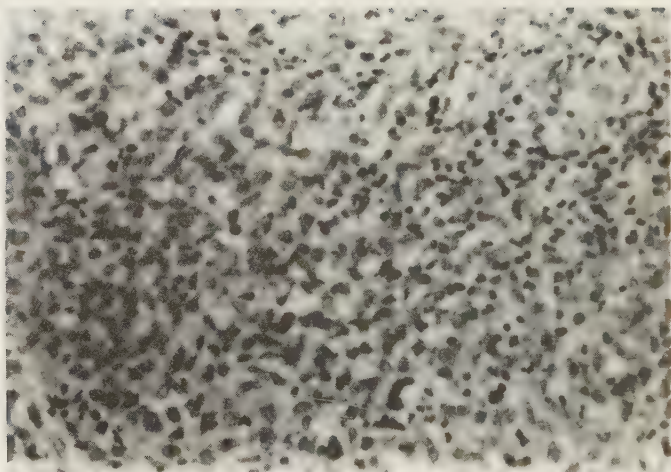
Wabige Umwandlung des Lungenparenchyms; die Wandungen stark verbreitert durch histiozytäre, von eosinophilen Granulozyten durchsetzte Infiltrate. Auskleidung der Waben durch einschichtiges und mehrschichtiges Zylinderepithel oder kubisches indifferentes Epithel.



Fall Nr.: 3

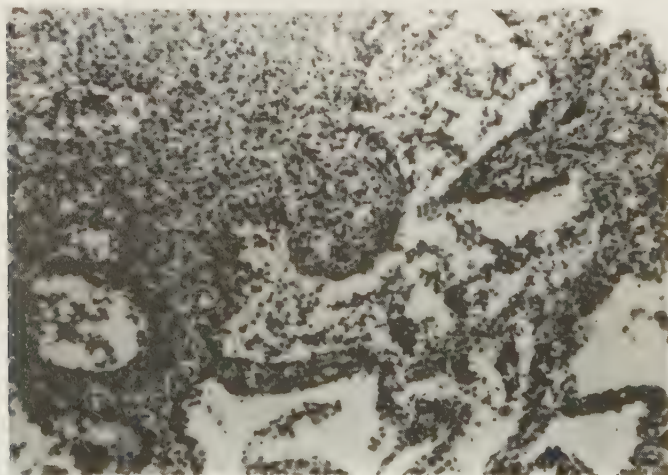
↓ Mitose

→



Fall Nr.: 3

Histiozytäres Infiltrat mit eosinophilen Granulozyten,
Mitose am Rand.



Fall Nr.: 3

Fall Nr.4

Joseph P., geb.: 22.4.1952, Alter 21 Jahre
im Zentralkrankenhaus vom 9.7.1973 bis 17.8.1973

Dem Patienten war seit 1970 eine zunehmende Belastungs-
dyspnoe aufgefallen, die sich vor allem im Juli 1971
bei einer schweren Bronchitis, die vom Hausarzt behan-
delt wurde, stark verschlechterte. Nach vorübergehender
Besserung, wurde der Patient im Dezember 1971 ins
Krankenhaus Ebersberg wegen erneut aufgetretenen Hustens
mit Atemnot und Gewichtsverlust von 10 kg stationär
aufgenommen. Dort wurde erstmals der Verdacht auf eine
interstitielle Lungenfibrose mit kombinierter Ventila-
tionsstörung geäußert. Am 9.8.1973 wird der Patient
zur Klärung der Diagnose vom Gesundheitsamt in das
Zentralkrankenhaus eingewiesen.

Anamnestisch sind eine Tonsillektomie im Alter von
drei Jahren, eine Lumbalpunktion wegen Verdacht auf
Poliomyelitis im Alter von 5 Jahren und eine Fraktur
zweier Lendenwirbel nach einem Sportunfall mit 14
Jahren zu erfahren.

Dem Untersucher stellt sich ein untergewichtiger,
blasser Patient vor, der über Belastungsdyspnoe und
Husten mit geringem Auswurf klagt. Über beiden Lun-
gen ist ein Pfeifen und Giemen zu hören.

Die Thoraxübersichtsaufnahme zeigt eine Überlagerung
der normalen Lungenstruktur mit fein- bis großnetz-
artiger Zeichnungsvermehrung beider Lungen. Tomographisch
ergibt sich das Bild einer Wabenlunge. Die größten
Zysten erreichen einen Durchmesser bis zu 2,5 cm. Die
Hili sind nicht verändert. Lymphknotenvergrößerungen
sind nicht nachweisbar. Der knöcherne Thorax, das Herz-
gefäßband und das obere Mediastinum zeigen keine Ver-
änderungen.

Der Tuberkulintest mit 10 TE, sowie alle Sputumproben
sind mikroskopisch und kulturell negativ. Im Ekg fin-
den sich Zeichen einer Rechtsbelastung.

Blutwerte: Hb: 16,9 g%; Erys.: 5,2 Mil.; Hämatokrit:
50%; Leukozyt.: 10400; Differentialblutb.: Lymphoz.: 49%;
Segmentk.: 40%; Stabk.: 4%; Eosinoph.: 5%; Monoz.: 2%;
Gesamteiweiß: 8 g%; (Präalb.: 1%, Alb.: 62%, α_1 : 2%,
 α_2 : 9%, β : 8%, γ : 18%); Cl: 105 mval; K: 4,1 mval;
Na: 143 mval; Ca: 10 mg%; Glucose: 72 mg%; Cholesterin:
173 mg%; Harnstoff-N: 0,14 mg%; Harnsäure: 8,7 mg%;
Bilirubin: 0,5 mg%; Kreatinin: 0,9 mg%; LDH: 159 mU;
GPT: 15 mU; GOT: 25 mU; Bks: 4/11.

Der Meinicke- und Cardiolipintest sind negativ. Der
Urin ist frei von Eiweiß, Glucose, Bilirubin, Bak-

terien, Erythrozyten und Leukozyten.

Lungenfunktionsproben:

	Sollwerte	Ist-Werte
Atemfrequenz :	12-20/min	23/min
Atemminutenvolumen :	10100 ml/min	13.000 ml/min
spezifische Ventilation :	23-33	38
Atemzeitquotient :	1:1,0-1:1,5	normal
Vitalkapazität :	5400 ml	5520 ml $\pm 65\%$
Totalkapazität :	6750 ml	5910 ml $\pm 87\%$
1-Sekundenkapazität :	80% d. VK	41% d. VK
Atemgrenzwert :	151 l/min	46 l/min
bronchialer Strömungswiderstand :	1,69 (+-1,2) $\frac{\text{cmH}_2\text{O}}{\text{l/sec}}$	0,25
funktionelle Residualkapazität :	$\pm 40\%$	3810ml $\pm 64,5\%$
Residualvolumen :	$\pm 21\%$ d. TK	2390ml $\pm 40,5\%$
ph-Wert :	7,36-7,42	7,38
pO ₂ :	80-95 mmHg	69 mmHg
Sa O ₂ :	95-97 %	92,6 %
pCO ₂ :	35-45 mmHg	37,3 mmHg
Standardbikarbonat :	21-25 mval/l	22,0 mval/l
Basenüberschuß :	-2,3-+2,3	-2,3

Es zeigt sich eine ausgeprägte obstruktive Atemfunktionsstörung mit deutlich vergrößertem Residualvolumen. Eine geringe restriktive Ventilationseinschränkung und eine geringe arterielle Hypoxämie in Ruhe bestehen außerdem.

Am 25.7.1973 wird zur Klärung der Diagnose eine offene Lungenbiopsie durchgeführt. Der Operateur Dr. med. HEFELE beschreibt die makroskopisch-anatomischen Verhältnisse: "Bei der Inspektion der Lunge zeigt sich, daß die gesamte Lungenoberfläche von erbsgroßen Erhabenheiten übersät ist. Die Konsistenz der Lunge ist sehr weich und schwammig. An der Oberlappenspitze befinden sich einige Verwachsungsstränge, die jedoch nicht abgelöst werden. Bei der palpatorischen Untersuchung des Unterlappens kam derselbe Befund zur Darstellung. Zur histologischen Untersuchung wird die Lingulaspitze reseziert.

Das entnommene Gewebsstück wird von Dr. med. W. SCHNELLER dem Leiter des pathologischen Instituts am Zentralkrankenhaus untersucht.

Makroskopie:

"Ein 3 x 2 cm messendes Lungengewebstückchen vom scharfen Lungenrand. Blaß-rosa Pleura und nahe der Absetzungsstelle einige bis senkorngröße, blaß-graue, verfestigte Partien.

Mikroskopischer Befund:

"Chronisch entzündlicher Prozeß im Interstitium der Lobuluszentren. Die älteren Veränderungen zeigen bereits eine stärkere Fibrose, z.T. mit Proliferation glatter Muskulatur. Die Fibrose betrifft die Wandungen von zentrilobulären Bronchiolen,

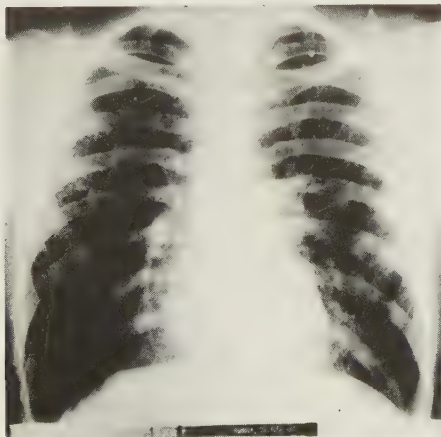
und geht stellenweise auch noch ins Lungengerüst der Umgebung über, und führt dort zu kleinen Zysten ohne besondere Auskleidung. Stellenweise etwas kubischer Zellbesatz. Einige der Vernarbungen zeigen am Rand ein noch florides Entzündungsgewebe, das hauptsächlich aus Lymphozyten und histiozytären Elementen besteht, die hier und da mit kleinen Ansammlungen eosinophiler Granulozyten vermischt sind. Die Histiozyten speichern reichlich Eisenpigment. In den floriden Entzündungsbezirken und in den benachbarten respiratorischen Räumen Ansammlungen von Schaumzellen. Die übrigen Bronchiolen mit gewöhnlichen Wandstrukturen, Gefäße offenbar intakt. Alveolen der Lobulusperipherie mit zarter Wand, stellenweise auch etwas zellreich, gering verdickte Septen. Kleine Bezirke mit abgeschilferten, eisenpigmentspeichernden Alveolarphagozyten. Die Pleura mit höchstens geringer Fibrose an einigen Stellen."

Diagnose:

"Eosinophiles Granulom der Lunge"

Knochenveränderungen oder Zeichen eines Diabetes insipidus werden nicht gefunden. In der linken Kieferhöhle besteht eine chronische Entzündung. Die Operationswunde heilt ohne Komplikationen. Der Patient wird 3 Wochen lang mit Corticoiden (50-20 mg Solu-Jekortin[®]) in fallender Dosis behandelt. Außerdem erhält er 1/4 mg Digitoxin zur Herzunterstützung und intensive Atemgymnastik. Bei den Laborkontrollen bei Entlassung ist eine Erhöhung der Transaminasen (LDH:257, GPT: 56, GOT: 99 mU) zu beobachten. Die röntgenologische Kontrolle des Thorax zeigt im Vergleich zur Aufnahme bei Eintritt keine Änderungen. Der Patient fühlt sich subjektiv bis auf die Belastungsdyspnoe wohl.

Dem behandelnden Lungenfacharzt wird eine weitere Überwachung des Patienten mit längerer Corticoid-Medikation empfohlen.



Fall Nr.: 4

Fein- bis groß-
maschige Zeichnungs-
vermehrung in beiden
Lungen.
(Wabenlunge)

Fall Nr.5

Wolfgang W., geb.: 12.6.1951, Alter 23 Jahre
im Zentralkrankenhaus vom 20.6.74 bis 31.7.1974

Der Patient befand sich schon in mehreren kliniken, um die Ursache ergründen zu lassen. 1972 war bei der Bundeswehr ein pathologischer Lungenbefund festgestellt worden. Es folgten mehrere Thoraxröntgenkontrollen beim Gesundheitsamt. Außerdem wurde er zwei-mal stationär im Krankenhaus Zusmarshausen (10.12.73 - 25.4.74, und 6.5.74 - 20.6.74) behandelt. Dort wurde der Patient insgesamt zwei-mal bronchoskopiert; links und rechts wurde eine Scalenusbiopsie durchgeführt. Alle Sputumuntersuchungen, der wiederholte Mendel-Mantoux-Test, eine Leberpunktion, und eine Mediastinoskopie ergaben keinen pathologischen Befund. Im Januar 1974 war es zum erstenmal zu kleinen leicht juckenden Knötchen zunächst am Abdomen, später an den Armen und im Genitalbereich gekommen. Eine PE der Bauchhaut ergab eine ausgedehnte Vaskulitis und Perivaskulitis. In der Zusatzklinik hatte der Patient über Husten mit Auswurf und zunehmende Belastungsdyspnoe geklagt. Zur Klärung der Diagnose wird der Patient in das Zentralkrankenhaus eingewiesen.

Bei der Aufnahme stellt sich dem Untersucher ein 23 jähriger Mann vor, der außer einer Vergrößerung der Leber um einen Querfinger und bereits oben genannten Beschwerden keinen pathologischen Befund bietet.

Die Thoraxröntgenaufnahme zeigt eine Überlagerung der Lungenzeichnung mit einer, von kranial nach kaudal zunehmenden, relativ scharfen, reticulären Strukturvermehrung mit bis 1 cm großen, eingelagerten cystischen Gebilden (rechts stärker als links). Beide zentrale Pulmonalgefäße sind betont, jedoch nicht vergrößert. Die Hiluslymphknoten, das Herz-Gefäßband, das obere Mediastinum, die Zwerchfelle und der knöcherne Thorax sind normal konfiguriert.

Der Tuberkulintest mit 10 TE, wie auch alle Sputumproben und ein Bronchialabstrich sind mikroskopisch und kulturell unauffällig.

Blutwerte: Hb: 16,9 g%; Erys.: 5,5 Mil.; Hämatokrit: 49,9 %; Leukozyt.: 10300; Differentialblutb.: Lymphozyt.: 36 %; Segmentk.: 54%; Stabk.: 3 %; Eosinoph.: 4 %; Monozyt.: 3 %; Gesamteiweiß: 8,1g% (Praealb.: 3 %, Album.: 48 %, α_1 : 5 %; α_2 : 12 %; B: 11%; γ : 21 %)
PO₄: 3,4 mg%; Cholesterin: 210 mg%; Harnstoff-N: 0,13 mg%; Harnsäure: 8,4 mg%; Kreatinin: 1,0 mg%; Bilirubin: 0,9 mg%; Cl: 100 mval; Na: 143 mval; Ca: 9,8 mg%; Glucose: 79 mg%; LDH: 113 mU%; GPT: 8 mU; GOT: 65 mU; alk. Phosphatase: 117 mU; Bks: 20/36.

Lungenfunktionsproben:

	Sollwerte	Ist-Werte
Atemfrequenz :	12-20/min	23/min
Atemminutenvolumen :	9100ml/min	11500/min
spezifische Ventilation :	23-33	35
Atemzeitquotient :	1:1,0-1:1,5	normal
Vitalkapazität :	5200ml	2700ml $\approx 52\%$
Totalkapazität :	6500ml	4150ml $\approx 64\%$
1-Sekundenkapazität :	77% d. VK	74% d. VK
Atemgrenzwert :	145l/min	79l/min
bronchialer Strömungswiderstand:	-	-
funktionelle Residualkapazität :	40% d. TK.	2450ml $\approx 59\%$ d. TK
Residualvolumen :	21% d. TK.	1450ml $\approx 35\%$ d. TK
ph-Wert :	7,36-7,42	7,45
pO ₂ :	85-95 mmHg	-
Sa O ₂ :	95-97 %	-
pCO ₂ :	35-45 mmHg	37,5 mmHg
Standardbikarbonat :	21-25 mval/l	26,5 mval/l
Basenüberschuß :	-2,3-+2,3	+2,6

Eine mittelgradige Restriktion bei vergrößertem Residualvolumen wird gefunden. Die CO₂-Abgabe ist normal; es besteht eine geringe metabolische Alkalose.

Eine perbronchiale Lungenbiopsie, wie auch die Bronchoskopie helfen diagnostisch nicht weiter. Am 2.7.1974 wird eine offene Lungenbiopsie durchgeführt. Dr. med. LENGYEL beschreibt die makroskopisch-anatomischen

Verhältnisse:

"Man tastet in der Lunge multiple kleine Knötchen, auch im latero-basalen Segment des rechten Unterlappens. Dort wird ein ca. katzenzungengroßes Stück entfernt."

Die histologische Untersuchung wird von Dr. med. W. SCHNELLER, Leiter des pathologischen Instituts des Zentralkrankenhauses durchgeführt.

Makroskopie:

"3 cm messendes Lungengewebsstück vom scharfen Rand. Pleura grau-rot, auf den Schnitten bis senfkorngroße, unscharf sich absetzende, grau-gelbliche Knötchen im Parenchym."

Mikroskopischer Befund:

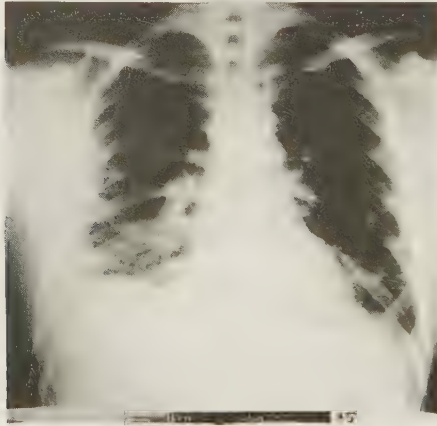
Im Lungengewebe verstreut meistens im Zusammenhang mit Bronchiolen knotige Infiltrate, die im Zentrum noch die Reste der Bronchiolen aufweisen. Sie bestehen aus histiozytären Elementen die z.T. retikulär angeordnet sind, z.T. schon in eine Vernarbung übergehen, oft zahlreiche eosinophile Granulozyten und Eisenpigmentablagerungen enthalten. Unscharfer Rand durch Ausbreitung der Histiozyten in den anliegenden Alveolarsepten. Zunächst auch noch in den Restlumina der Alveolen. Am Rand noch hie und da kleine Lymphfollikel, stellenweise einige Schaumzellen. Neben diesen floriden Infiltraten noch ältere Knötchen mit fortgeschrittener Vernarbung. Einzelne dieser Infiltrate auch unmittelbar unter der Pleura, die im übrigen nur gering verdickt ist. Das Lungenparenchym mit gewöhnlicher Maschenweite. In einigen Alveolen abgeschilferte Alveolarphagozyten.

Diagnose:

"Eosinophiles Granulom der Lunge, feinknotige, disseminierte Form."

Um extrapulmonale Läsionen auszuschließen werden Röntgenaufnahmen des Schädels, der BWS und LWS, des Beckens und beider femora angefertigt. Es sind darauf keine weiteren Läsionen festzustellen.

Der postoperative Verlauf zeigt nichts Auffälliges. Die Wunde heilt komplikationslos ab. Vom 12. postoperativen Tag an wird mit Decortin (zunächst 40 mg dann in fallender Dosis bis 20 mg) behandelt. Dem Lungenspezialarzt wird die Corticoiddosis von 20 mg als Nachbehandlung für längere Zeit vorgeschlagen. Bei der Entlassung am 31.7. 1974 zeigt sich röntgenologisch keine Besserung.



Fall Nr.: 5

Von kranial nach kaudal zunehmende reticuläre Strukturvermehrung, (rechts stärker als links) mit cystischen Gebilden. Keine Vergrößerung der Hiluslymphknoten.



Fall Nr.: 5

Kleinknotiges Infiltrat aus Histiozyten bestehend, im Zusammenhang mit einem Bronchiolus, dessen Reste im Zentrum noch nachweisbar sind; Ausbreitung des Infiltrates an der Peripherie des Knotens, innerhalb von Alveolarsepten und in den Alveolarlumina.

Fall Nr. 6

Peter F., geb.: 10.4.1947, Alter 27 Jahre
im Zentralkrankenhaus vom 9.7.1974 bis 17.8.1974

Seit Mai 1974 klagte der Patient über Schmerzen im Thorax, die rechts unter der Clavicula lokalisiert waren und bis zur Schulter ausstrahlten. Bei Bewegung verstärkten sie sich manchmal. Die Schmerzen waren nicht atemabhängig. Zu diesem Zeitpunkt befand sich der Patient im Krankenhaus Sigmaringen. Das Thoraxröntgenbild ergab homogene fleckige Verschattungen in beiden Lungen. Der eigentliche Einweisungsgrund für Sigmaringen waren unklare Beschwerden im Unterbauch, in beiden Nierenlagern und in der Lendenwirbelsäule. Es wurden aber außer dem Lungenbefund keine pathologischen Veränderungen festgestellt. (LWS, BWS-Rö, Infusionsurogramm, Infusionscholecystogramm, Magenbreipassage, Colonkontrasteinlauf, Rektoskopie, Rectum-Pe., Liquorpunktion, Leberpunktion, Laborwerte, Lungenfunktionsprobe).

Nach einer psychiatrischen Begutachtung wird der Patient wegen der Lungenveränderungen in das Zentralkrankenhaus eingewiesen.

Anamnestichestisch berichtet er von einer Pneumonie mit Pleuritis exsudativa 1956, einer Tonsillektomie 1965, einer Appendektomie 1969 und einer Gastroduodenitis 1970.

Der athletisch gebaute Patient bietet, außer den oben genannten Schmerzen im Thorax und morgendlichem Hustenreiz mit trockenem Husten ohne Auswurf und Giemen über beiden Lungen, bei normaler Atemverschieblichkeit, keine dem Untersucher auffallenden pathologischen Befunde.

Die Thoraxübersichtsaufnahme mit rechtsanliegendem Saggittaltomogramm beider Lungenwurzeln zeigt unregelmäßige, fleckige, teils noduläre zum Teil konfluierende Herde in beiden Ober- und teilweise auch Unterfeldern. Vereinzelt finden sich auch Fleckschatten. In der rechten Lungenwurzel kommt tomographisch zwischen Oberlappenbronchus und Bronchus intermedius eine rundliche Verdichtung zur Darstellung.

Der Tuberkulintest mit 10 TE ist negativ. Die Sputumkulturen ergeben ebenfalls ein negatives Ergebnis.

Blutwerte: Hb: 15,1 g%; Erys.: 4,87 Mil.; Hämatokrit: 45 %; Leukoz.: 12800; Differentialblutb.: Lymphoz.: 45 %; Segmentk.: 49 %; Stabk.: 2 %; Basophil.: 1 %; Monoz.: 3 %; Gesamteiweiß: 7,4 g% (Praealb.: 0 %; Album.: 56 %; α_1 : 3 %; α_2 : 9 %; β : 10 %; γ : 22 %); PO₄: 4,8 mg%; Cholesterin: 243 mg%; Harnstoff-N: 14 mg%; Harnsäure: 6,9 mg%; Kreatinin: 0,9 mg%; Bilirubin: 0,2 mg%; Cl: 102 mval/l; K: 4,3 mval/l; Na: 141 mval/l; Ca: 9,1 mg%; Glucose: 76 mg%; alk. Phosphatase: 56 mU; LDH: 108 mU; GPT: 49 mU; GOT: 22 mU; Bks: 6/9 mm. Der Urin ist frei von Eiweiß, Glucose, Bilirubin, Bakterien, Erythrozyten und Leukozyten.

Lungenfunktionsproben:

	Sollwerte	Ist-Werte
Atemfrequenz:	12-20/min	17
Atemminutenvolumen:	9500 ml/min	9350 ml/min
spezifische Ventilation:	23-33	27
Atemzeitquotient:	1:1,0-1:1,5	normal
Vitalkapazität:	5500 ml	3350 ml $\hat{=}$ 61%
Totalkapazität:	6850 ml	4450 ml $\hat{=}$
1-Sekundenkapazität:	78 % d.Vk.	73 % d.Vk.
Atemgrenzwert:	154 l/min	82 l/min
bronchialer Strömungswiderstand:	-	
funktionelle Residualkapazität:	48% d.Tk.	2500 ml $\hat{=}$ 56% d.Tk.
Residualvolumen:	21% d.Tk.	1100 ml $\hat{=}$ 25% d.Tk.

Es ergibt sich eine gering bis mittelgradige restriktive Ventilationsstörung. Das Residualvolumen ist nicht sicher vergrößert.

Zur Abklärung des Befundes wird der Patient bronchoskopiert und dabei eine perbronchiale Lungenbiopsie durchgeführt. Es zeigt sich kein pathologischer Befund. Eine Leberpunktion ergibt als Diagnose eine Fettleber Stadium 1. Bei der darauf ausgeführten offenen Lungenbiopsie am 21.8.74 findet der Operateur Dr.med. LANG folgende makroskopisch-anatomischen Verhältnisse vor:

"Eröffnen des Thorax und Austasten der Lunge, wobei man multiple, ca. erbsengroße Verdichtungen findet, die, soweit sie der Lungenoberfläche angehören, Einziehungen verursachen. Diese Knötchenbildung ist über die gesamte Lunge verbreitet, ausgenommen der Lingula des Oberlappens. Man entnimmt nun aus der Unterlappenspitze ein ca. katzenzungen-großes Lungenstück."

Die histologische Diagnose stellt Dr. med. W. SCHNELLER, Leiter des pathologischen Instituts am Zentralkrankenhaus:

Makroskopie:

"2 cm messendes, flaches Lungengewebsstückchen, auf der einen Seite eine Pleura; im Parenchym mehrere bis pfefferkorn-große grau-gelbliche Knötchen mit dunklem, fast schwärzlichem Zentrum."

Makroskopischer Befund:

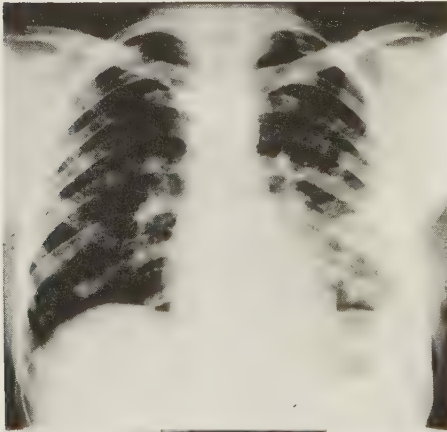
"Im Lungengewebe verstreut, z.T. unter der Pleura Infiltrate aus histiozytären Elementen, in deren Bereich die Lungenstruktur destruiert ist. Das Zellbild mit Unregelmäßigkeiten der Kerne, jedoch ohne tumorverdächtige Atypien, z.T. füllen diese Histiozyten, besonders an den Rändern der Infiltrate, die respiratorischen Räume aus. Hier die Alveolarsepten verbreitert, wiederum durch histiozytäre Elemente, denen schütterere Lymphozyteninfiltrate hie und da beigemischt sind. Am auffallendsten jedoch die, besonders in den Zentren der Infiltrate anzutreffenden, z.T. in Massen liegenden eosinophilen Granulozyten. Schließlich noch braunes, meist eisenpositives, Pigment speichernde Makrophagen. Dort, wo in der Nähe der Infiltrate Bronchiolen sind, ist die Wandung von den histiozytären Elementen noch durchsetzt. Die Knötchen mit mehr oder weniger starker Kollagenfaserbildung, einige fast vollständig kollagenisiert. Die Gefäße in den Infiltraten und in unmittelbarer Umgebung mit fibröser Wandverdickung und mit polsterförmiger Intimaverdickung. Pleuraverdickung über einem subpleural liegenden Infiltrat. Restliche Alveolen mit gewöhnlicher Dicke der Septen, in einigen Alveolumina massenhaft abgeschilferte Alveolarphagozyten."

Diagnose:

"Eosinophiles Granulom der Lunge. - Kleinknotige, disseminierte Form."

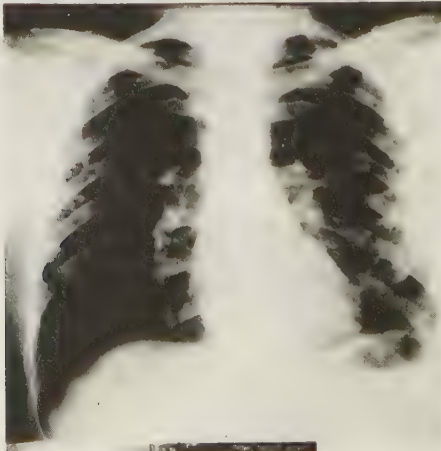
Zum Ausschluß extrapulmonaler Herde werden Röntgenaufnahmen vom Schädel, der BWS und LWS, des Beckens, und der Femura angefertigt. Es werden keine Herde entdeckt. Der postoperative Verlauf ist unauffällig. Der Patient wird 14 Tage

lang mit 20 mg/die Decortin behandelt. Unter dieser Medikation kam es zu einem Glukoseanstieg im Blut, (bis maximal 212 mg% postprandial). Dem weiterbehandelnden Lungenfacharzt werden weitere Corticoidgaben unter Kontrolle des Blutzuckers empfohlen. Die Thoraxübersichtsaufnahme ergibt bei Entlassung eine Abnahme der Herde in beiden Lungen.

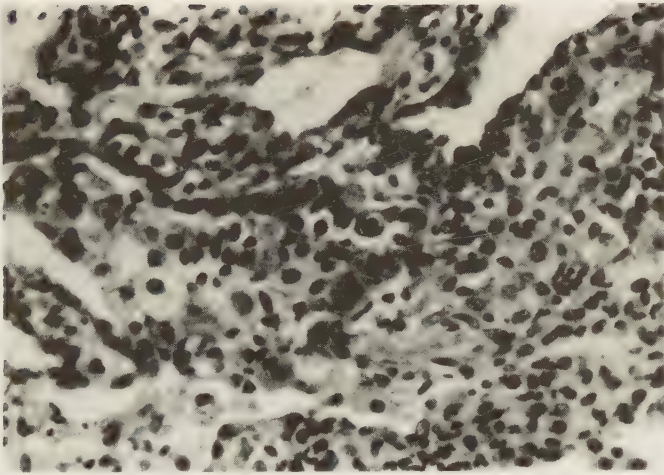


Fall Nr.: 6

Unregelmäßige, fleckige, teils noduläre z.T. konfluierende Herde in beiden Ober- und teilweise auch Unterfeldern. Rundliche Verdichtung in der rechten Lungenwurzel. Auf der Entlassungsaufnahme ist eine Abnahme der Infiltrate in beiden Lungen, vor allem im linken Mittel- und Unterfeld erkennbar.



Fall Nr.: 6



Fall Nr.: 6

Subpleural ist die Lunge durch histiozytäre Infiltrate, untermischt mit eosinophilen Granulozyten destruiert. Am Rand Ausfüllung respiratorischer Räume durch ebensolche Infiltrate. Einschluß von Schaumzellen; Restlumina z.T. durch kubisch umgewandeltes Alveolarepithel tapeziert.



Fall Nr. 7

Dagmar W., geb.: 19.11.1944, Alter: 30 Jahre
Ambulant im Zentralkrankenhaus am 15.7.1974

Bei einer Röntgenreihenuntersuchung im April 1974 fällt eine Überlagerung der Lungenstruktur durch eine großflächige, zum Teil reticuläre Zeichnungsvermehrung auf, die über beide Lungen gleichmäßig verteilt ist. Am 16.5.1974 ergibt eine Hilustomographie beidseits eine knollige Verbreiterung beider Hili. Eine Einengung der Bronchien ist nicht festzustellen. Die Blutuntersuchung zeigt: Hb: 14,4 g%; Erys: 4,75 Mil.; HbE: 30,3 Leukos: 9300; Differentialblutbild: Basoph.: 1; Eosinoph.: 1; Segment.: 73; Lymphoz.: 17; Monoz.: 8. Das C-reaktive Protein ist positiv. Der Tuberkulintest ist positiv. Im Sputum werden mikroskopisch und kulturell säurefeste Stäbchen ausgeschlossen. Es finden sich aber Neisserien, Haemophilus influenzae und strept. viridans. Bis zum 25.6.1974 ändert sich der Röntgenbefund nicht. Bei der cytologischen Sputumuntersuchung bildet sich ein Verdacht auf ein Plattenepithelcarcinom. Zur Sicherung der Diagnose wird die Patientin in das Zentralkrankenhaus eingewiesen.

Als Beschwerden gibt sie geringen trockenen Husten an. Früher hätte sie manchmal ein Stechen auf der rechten Rückengegend verspürt. Die Patientin ist starke Raucherin mit über 30 Zigaretten pro Tag.

Die Patientin wird bronchoskopiert, Bronchialsekret wird abgesaugt, eine Bronchus P.E. wird entnommen. Etwas Lungengewebe wird durch eine Perbronchiale Lungenbiopsie entnommen. Das Bronchialsekret gibt mikroskopisch und als Kultur keinen Hinweis auf säurefeste Stäbchen.

Dr. med. W.SCHNELLER, der Leiter des pathologischen Instituts am Zentralkrankenhaus, untersucht das Bronchussekret zytologisch und die Probeexcisionen:

Mikroskopischer Befund:

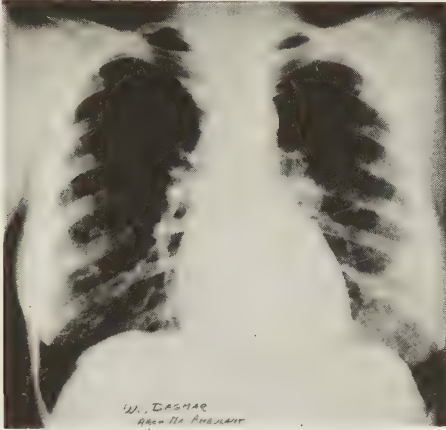
"Oberflächenepithel der Bronchusschleimhaut artefiziell defekt, Basalmembran verdickt. Einzelne Lymphozyten im Stratum proprium, Schleimdrüsen und Bronchusknorpel mit gewöhnlicher Zusammensetzung.

Innerhalb des Lungengewebes im Zusammenhang mit einem Bronchiolus, von dem noch Reste erkennbar sind, ein Infiltrat aus histiozytären Elementen mit neutrophilen und eosinophilen Granulozyten im Zentrum und mit schütterer lymphozytärer Durchsetzung. Staubspeichernde Makrophagen mit Eisenpigmentablagerung. Starke Proliferation und Desquamation von Alveolarphagozyten in den umgebenden Alveolen.

Das Absaugmaterial enthält eitrigen Zelldetritus mit Alveolarphagozyten und Bronchusepithelien."

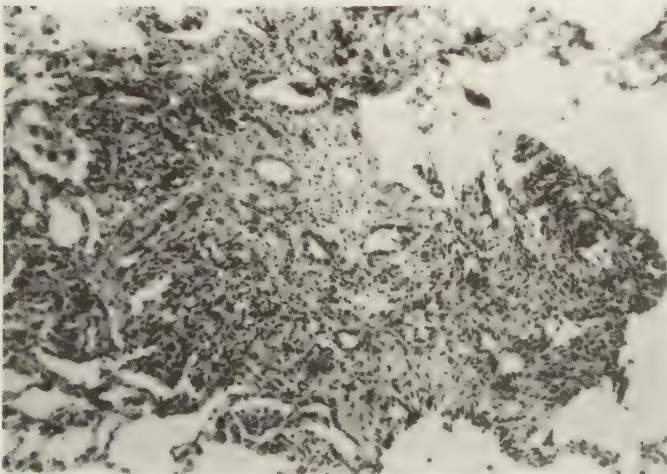
Diagnose:

"Eosinophiles Granulom der Lunge."



Fall Nr.: 7

Grobfleckige und reticuläre Zeichnungsvermehrung über beiden Lungenflügeln; knollige Verbreiterung beider Hili.



Histiozytöses Infiltrat mit eosinophilen Granulozyten im Zusammenhang mit einem Bronchiolus; Endothelschwellung in den Gefäßen. Fall Nr.: 7

Fall Nr. 8

Hendrik J., geb.: 23.7.1932, Alter: 42 Jahre
Im Zentralkrankenhaus vom 30.8.1974 bis 17.9.1974

Der Patient steht schon seit den 50er Jahren wegen einer angeblichen Lungentuberkulose in Überwachung.

Anamnestisch erfahren wir ein durchgemachtes Pfeiffer'sches Drüsenfieber 1955, eine chronische Bronchitis seit 1964 bestehend mit Husten und morgens grauem Auswurf und seit 1972 eine chronische Mittelohrentzündung. Am 30.8.1974 treten früh beim Husten plötzlich eine inspiratorische Atemnot und Schmerzen in der rechten Thoraxhälfte auf. Am gleichen Tag wird er in das Zentralkrankenhaus überwiesen.

Dem Untersucher stellt sich ein 42-jähriger Mann von asthenischem Körperbau vor, der über Atemnot und Schmerzen in der rechten Thoraxhälfte klagt. Außerdem besteht eine Otitis media links. Die Lungengrenzen sind rechts nicht atemverschieblich, außerdem findet sich rechts ein heller Klopfschall. Die Leber ist 3 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar. Der Patient gibt an, täglich 3 Liter Bier zu trinken.

Die Thoraxröntgenaufnahme ergibt einen unauffälligen knöchernen Thorax; das Herzgefäßband ist unauffällig. Rechts erkennt man einen handbreiten Pneumothorax. Die Lunge ist auf die Hälfte ihres Volumens kollabiert. In beiden Lungen findet man dichtstehende, feintüpfelige Infiltrate.

Der Tuberkulintest mit 10 TE ist ebenso wie 2 Kulturen negativ. Auch die Lues-Reaktionen bringen kein positives Ergebnis.

Blutwerte: Hb.: 18 g%; Erys: 5,66 Mil.; Leukozyt.: 9700; Differential Blutbild: (Lymphoz.: 47 %; Segmentk.: 41 %; Stabk.: 2 %; Eosinoph.: 2 %; Monoz.: 7 %); Gesamteiweiß: 8,4 g%; (Album.: 45 %; α_1 : 6 %; α_2 : 17 %; β : 12 %; γ : 20%); PO₄: 3,4 mg%; Cholesterin: 244 mg%; Harnstoff-N: 0,14 mg%; Harnsäure: 6,0 mg%; Kreatinin: 0,9 mg%; Bilirubin: 0,08 mg%; Cl: 0,97 mval; K: 4,1 mval; Na: 142 mval; Ca: 10,1 mg%; Glukose: 71 mg%; alk. Phosphatase: 0,93 mU/ml; LDH: 132 mU/ml; GPT: 12 mU/ml; GOT: 18 mU/ml; BKS: 20:40 ml. Im Urin werden kein Eiweiß, keine Glukose, kein Bilirubin, keine Erythrozyten, keine Bakterien und keine Leukozyten gefunden.

Zunächst wird eine Saugdrainage angelegt. Es kommt zu keiner Entfaltung der Lunge. Am 2.9.1974 wird eine Thorakotomie durchgeführt. Über die makroskopisch anatomische Situation berichtet der Operateur, Oberarzt Dr. med. CLAUERBERG: "Der Pleuraraum ist im wesentlichen frei, lediglich zwischen Oberlappen und dorsaler Brustwand finden sich strangförmige Adhäsionen, die durchtrennt werden. Die

rechte Lunge enthält mitteldichtstehende, kleinknotige, derbe Herde. Sie sind besonders dichtstehend in den kranialen Bereichen des Oberlappens. Über der Oberlappenspitze bis kirschgroße Emphysemlasen, die zusammen mit einem Anteil des knötchenhaltigen Lungenparenchyms abgetragen worden. Weitere multiple Emphysemlasen finden sich nicht."

Die histologische Untersuchung wird von Dr. med. W. SCHNEILLER, dem Leiter des pathologischen Institutes am Zentralkrankenhaus durchgeführt:

Makroskopischer Befund:

"2 cm messendes, bis 1 cm dickes Lungengewebsstückchen, die Pleuraoberfläche etwas gehöckert; grau-gelblich, auf dem Schnitt wabige Partien und grau-gelbliche Verdichtungen, die herdförmig sind.

8 x 4 cm messendes, membranöses Pleuragewebsstück und drei kleinere. Auf der einen Seite streifige Fettgewebeeinlagerungen, die andere Seite ist ziemlich glatt, nur an einer Stelle zwei etwa reiskorngroße Zapfen, die dunkelrot durchsetzt sind."

Mikroskopischer Befund:

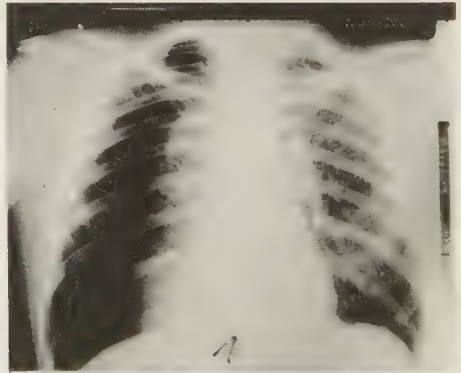
"Grob- und feinwabige Umwandlung des Lungengewebes unmittelbar unter der Pleura in einem umschriebenen Bezirk. An den Rändern ist wieder gewöhnliches Lungengewebe, das allerdings auch schon etwas Fibrose der Alveolarwandungen und kleine Rundzellinfiltrate aufweist. Die Wabenbezirke ausgekleidet und strangförmig durchzogen von den Resten des Lungengewebes, die zum Teil fibrös verbreitert sind, zum Teil unscharf abgesetzte histiozytäre, ganz uniforme Infiltrate aufweisen, die oft von massenhaft eosinophilen Granulozyten durchsetzt sind. Die Auskleidung der Wabenträume zum Teil endothelartig, zum Teil mit kubischem Zellbesatz. An anderer Stelle angedeutete Plattenepitheldifferenzierung. Am Rand der obengenannten Infiltrate mehr oder weniger dichte, zum Teil in Follikeln angeordnete Lymphozyteninfiltrate. Nur einzelne Plasmazellen beigemengt. keine Nekrosen. Zellarme Fibrose der Lobulussepten. Diese strahlt zum Teil auch etwas in die Reste des verödeten Lungengewebes ein. Die kleinen Pulmonalarterienäste mit Intimaproliferation, die zum Teil polsterförmig ist, jedenfalls eingengt. Die kleinen Venen in den Lobulussepten mit feiner wandfibröse. Pleura gering verdickt, fibrös mit örtlichen Lymphozyteninfiltraten. Die Pleura parietalis zeigt Proliferation des Pleuraepithels. Meist bildet dieses einen geschlossenen kubischen Besatz, stellenweise ist es etwas papillär gewuchert ohne verdächtige Atypien. Schütterer Rundzellinfiltrate. Die beschriebenen zapfenförmige Auswüchse sind Reste von strangförmigen Pleuraverwachsungen mit stärkeren Gefäßen, hauptsächlich Arterien. Das umgebende Gewebe ist haemorrhagisch durchsetzt."

Diagnose: "Eosinophiles Granulom der Lunge. Chronischer, entzündlicher Reizzustand der Pleura."

Der postoperative Verlauf ist ohne Komplikationen. Zum Ausschluß extrapulmonaler Herde erfolgen Schädel- und Beckenaufnahmen. Es zeigt sich kein extrapulmonaler Befall. Vom 6. postoperativen Tag an bekommt der Patient 40 mg Prednisolon/die in fallender Dosierung. Bei der Entlassung wird eine weitere Behandlung mit Prednisolon bis insgesamt 8 Wochen bei einer Erhaltungsdosis von 10 mg täglich vorgeschlagen. Am 17.9.1974 wird der Patient in gutem Allgemeinzustand entlassen. Röntgenologisch zeigt sich ein symmetrischer knöcherner Thorax mit unauffälligem Herz- und Gefäßband. Die linke Zwerchfellkuppel, der linke Sinus Phrenicocostalis ist frei. Das rechte Zwerchfell steht höher. Es zeigt sich eine geringe Adhärenz im rechten Zwerchfellwinkel. Die Lunge hat sich gut entfaltet. Es ist keine Höhlenbildung und kein Erguß aufgetreten. Die Infiltrationsdichte hat abgenommen.

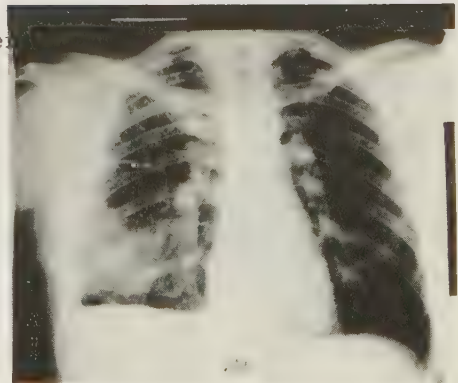
Handbreiter Pneumothorax
rechts. Feintüpfelige Infil-
trate in beiden Lungen.

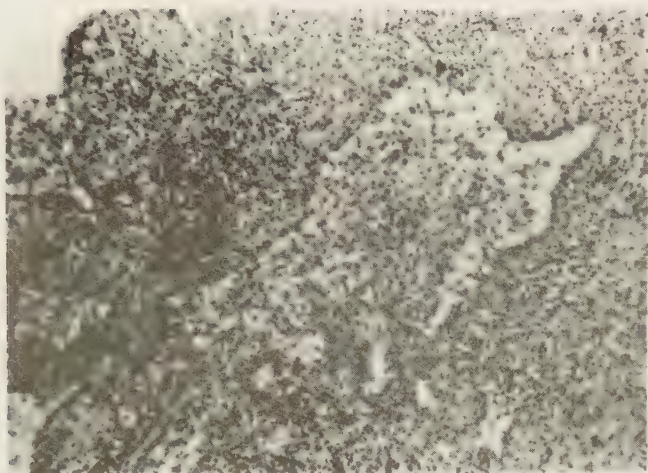
Fall Nr.: 8



Vollständige Rückbildung
des Pneumothorax. Abnahme der
Infiltrate im Vergleich zur
früheren Aufnahme.

Fall Nr.: 8





Fall Nr.: 8

Wabige Umwandlung des Lungenparenchyms; histiozytäre Durchsetzung untermischt mit eosinophilen Granulozyten in den erweiterten respiratorischen Räumen.

D i s k u s s i o n

Im Vergleich mit der Literatur wird nichts wesentlich Neues gefunden. So beschränkt sich die Diskussion auf den Rat der Betreuenden auf eine Darstellung der wichtigen Befunde.

Es werden 8 Patienten mit einem primären eosinophilen Granulom der Lunge vorgestellt. Nach LICHTENSTEINs Einteilung wird diese Lokalisation der Infiltrate zu der chronischen, disseminierten Form der Histiozytose X gerechnet. Die extrapulmonale Beteiligung wird bei sieben Patienten im Zentralkrankenhaus ausgeschlossen. Bei Fall Nr. 7 geschieht dies außerhalb. Die Aufhellungsfiguren im os frontale bei Fall Nr. 3 sind nicht für die Schädeldefekte bei Knochenbeteiligung der Histiozytose typisch. Es besteht keine klinische Symptomatik, die eine Biopsie, welche die einzige Beweismöglichkeit ist, rechtfertigen würde.

Bei den Patienten handelt es sich um 7 Männer und eine Frau. Das Lebensalter bei der Aufnahme in das Zentralkrankenhaus schwankt zwischen 21 und 42 Jahren. Daraus errechnet sich ein Durchschnittsalter von 33,2 Jahren.

Acht Patienten klagen über Husten, darunter 4 über zusätzlichen Auswurf. Eine Belastungsdyspnoe findet sich bei 3 Patienten. Dreimal wird über Thoraxschmerzen, einmal über Gewichtsabnahme berichtet. Nachtschweiß ist von einem Patienten erfahrbar.

In 3 Fällen ist eine Leukozytose über $10\,000/\text{mm}^3$ feststellbar. Eine Bluteosinophilie über 4% findet man in zwei Fällen. Bei 3 Patienten stellt man eine Verminderung der Albuminfraktion bei gleichzeitiger γ -Globulinerhöhung fest. In zwei Fällen ist die Tuberkulinprobe mit 10 TE positiv, die Sputen und Bronchialsekrete sind in allen Fällen mikroskopisch und kulturell negativ. Die Blutsenkungsreaktion ist bei 5 Patienten beschleunigt.

Tabelle über die Symptome und Blutveränderungen
bei den 8 beschriebenen Patienten:

Fall Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8
Alter	41J	42J	40J	21J	23J	27J	30J	42J
Geschlecht	m	m	m	m	m	m	w	m
Husten	+	+	+	+	+	+	+	+
Auswurf	+	-	-	+	+	-	-	+
Thoraxschmerz	-	-	-	-	-	+	+	+
Gewichtsabnahme	-	+	-	-	-	-	-	-
Nachtschweiß	-	+	-	-	-	-	?	-
Dyspnoe	-	-	-	+	+	-	-	+
Leukozytose über 10 000	-	-	-	+	+	+	-	-
Albumin-Globulin Inversion	n	n	-	-	+	+	n	+
Tuberkulintest	n	+	-	-	-	-	+	-
Bks	+	+	+	-	+	-	n	+
Eosinophilie über 4%	n	-	+	+	-	-	-	-
	n = nicht geprüft							
	+ = positiv							
	- = negativ							

Bei allen Patienten sind die Infiltrate in beiden Lungenflügeln nachweisbar. Die Röntgenveränderungen bei 7 Patienten sind für den Übergang von frischen zu älteren, schon in Fibrosierung begriffenen, Infiltraten typisch. Ein Patient (Nr. 4) zeigt eine tomographisch nachweisbare Wabenlunge mit bis zu 2,5 cm im Durchmesser großen Zysten. In 4 Fällen (Nr. 1,2,3,6) imponieren mehr feinfleckige bis grobfleckige Verschattungen. Entgegen den Beobachtungen in der Literatur ist in diesem Patienten gut die Zahl der Fälle mit Hilusvergrößerung beachtlich. Beidseits wird sie bei 3 Patienten (Nr. 1,3,7), einseitig bei Fall Nr. 6 beobachtet. Mehr streifige Zeichnung tritt bei 3 Patienten (Nr. 5,7,8) auf, wobei Nr. 7 und 8 auch mehr retikuläre Veränderungen, Nr. 5 zusätzlich Zysten erkennen läßt. Ein einseitiger Spontanpneumothorax als Komplikation bei der pulmonalen Histiocytosis X bildet bei Fall Nr. 8 den Einweisungsgrund.

Es werden 7 Probeexcisionen durch eine offene Lungenbiopsie gewonnen. Eine erfolgt durch eine perbronchiale Biopsie. Die Aussage über die makroskopischen Veränderungen stützt sich auf die Operationsberichte. Die histologischen Diagnosen stellt der Leiter des Instituts für Pathologie am Zentralkrankenhaus Gauting, Dr. med. W. SCHNELLER.

Die Untersucher finden kleinknotige derbe Infiltrate, die sich über den gesamten Lungenflügel erstrecken. Bei Fall Nr. 7 sind zusätzlich Emphysemlasen zu sehen.

Der Pathologe beschreibt in allen Fällen die Infiltration des Lungengewebes mit dem typischen Zellbild (Histiocyten, eosinophile Granulozyten). Es sind die Alveolarsepten und die bronchiolen Wände befallen. Eine Intimaproliferation kleiner Arterien wird in 3 Fällen berichtet (Nr. 1, 2, 8). Eine Fibrosierung ist überall zu sehen. Stärker tritt sie in den Fällen Nr. 3, 4, 5 und 8 auf. In Fall Nr. 3, 5 und 8 ist eine Cystenbildung beschrieben. Das Auftreten von Schaumzellen ist bei drei Patienten (Nr. 4, 5, 6) festzustellen.

Bei 5 Patienten werden Lungenfunktionsproben vorgenommen. In 3 Fällen (Nr. 2, 5, 6) zeigt sich eine gering bis mittelgradige restriktive Ventilationsstörung mit verminderter Total- und Vitalkapazität. Die 1-Sekundenkapazität ist normal-groß, der Atemgrenzwert bei den Fällen Nr. 5 und 6 vermindert. Eine Vergrößerung des Residualvolumens imponiert bei Patient Nr. 5. Eine kombinierte Ventilationsstörung mit Verkleinerung der Vitalkapazität, der 1-Sekundenkapazität und einem erniedrigten Atemgrenzwert zeigt der Fall Nr. 3. Eine ausgeprägte obstruktive Ventilationsstörung mit deutlich vergrößertem Residualvolumen, einem erhöhten bronchialen Strömungswiderstand, einer verminderten 1-Sekundenkapazität, einem erniedrigten Atemgrenzwert und als Zeichen einer geringen Restriktion, eine verkleinerte Vital- und Totalkapazität sind bei Fall Nr. 4 zu finden.

Vier Patienten werden mit Corticoiden behandelt (Nr. 4, 5, 6, 8). Bei der Entlassung ist in zwei Fällen (Nr. 6 und 8) eine Besserung in der Thoraxübersichtsaufnahme zu sehen. Der Patient mit der Wabenlunge (Nr. 4) und der Patient Nr. 5 zeigen keine Veränderungen. Bei den 4 übrigen Patienten (Nr. 1, 2, 3, 7) erfolgt keine Behandlung. Im Fall Nr. 2 läßt sich eine spontane Besserung erkennen; die anderen weisen einen persistierenden Befund auf.

Zur Historie der Histiocytosis X

- 1895 veröffentlichte HAND den Fall eines 5 jährigen Jungen mit Polyurie und Exophthalmus.
- 1916 folgte die Darstellung zweier Fälle durch SCHÜLLER: Ein 16 jähriger Knabe mit Morbus Fröhlich (dystrophia adiposogenitalis) Exophthalmus und Schädeldefekten und ein 4 jähriges Mädchen mit Diabetes insipidus, ebenfalls Exophthalmus und Knochenläsionen am Schädel und an der Darmbeinschaukel.
- 1919 wies CHRISTIAN mit einem Fall, der den gleichen Befund wie SCHÜLLERS Publikation bot, auf eine hypophysäre Störung hin.
- 1924 beschrieb LETTERER eine "aleukämische Reticulose", mit Befall der Milz, der Haut, des Knochenmarks und aller "lymphatischen Apparate" mit einer großzelligen Wucherung, die er als Reticulumzellproliferation ansah.
- 1926 erkannte DENZER, daß der hypophysäre Befall Folge und nicht Ursache des Krankheitsbildes ist. Als Erstbefall nahm er die Knochenläsionen an.
- 1928 teilte ROWLAND die nun Hand-Schüller-Christian benannte Erkrankung unter die Xanthomatosen ein. Als Ursache nannte er eine Lipidstoffwechselstörung.
- 1930 differenzieren ERSTEIN und LORENZ die Ablagerungen bei den Xanthomatosen (Cholesterin bei der Hand-Schüller-Christianischen Erkrankung, in Phosphatide bei Morbus Niemann-Pick und in Cerebroside bei Morbus Gaucher).
- 1933 folgt eine Zusammenstellung der klinischen Beobachtungen von SIWE.
- 1933 berichten MERRIT und PAIGE über einen 5 jährigen Knaben, der den Übergang von der akuten Form zur chronischen Form der Histiocytosis X zeigt (Herde mit atypischen Histiocyten und Herde mit beginnender Lipidspeicherung).
- 1935 folgt die Erstbeschreibung von solitären Lipoidgranulomen des Skeletts von FRASER.
- 1936 nennen ABT und DENENHOLZ die akute Form, Letterer-Siwe'sche Krankheit.
- 1938 beschreibt SCHAIRER bei zwei Knaben eosinophile Granulome am Scheitelbein.
- 1937 wird durch FLORI und PARENTI,
- 1940 durch GLANZMANN und auch durch WALLGREN, sowie
- 1942 von GROSS und JACOX und ebenfalls von MALLORY ein Zusammenhang zwischen Morbus Abt-Letterer-Siwe und der Hand-Schüller-Christianischen Erkrankung gefordert.
- 1940 bereichern JAFFE und LICHTENSTEIN, OTTANI und EHRLICH die Literatur um 10 Beispiele des eosinophilen Knochengranuloms.
- 1941 und 1942 erkennen GREEN und FARBER den Zusammenhang zwischen Morbus Abt-Letterer-Siwe, Morbus Hand-Schüller-Christian und dem eosinophilen Knochengranulom.

- 1944 erhärten ENGELBRETH-HOLM, TEILUM und CHRISTENSEN die GREEN und FARBERSche Auffassung, „dadurch daß sie an Hand von 5 Fällen die Umwandlung vom Knochengranulom in die Hand-Schüller-Christiansche Erkrankung nachweisen. Sie stellen die 4-Phasentheorie auf.
- 1947 nimmt THANNHAUSER auf Grund der Normocholesterinämie an, daß der Lipoidanreicherung im Gewebe ein Stoffwechseldefekt der Histiozyten zu Grunde liegt.
- 1951 berichtet FARINACCI zwei Fälle mit alleinigem Lungenbefall.
- 1953 faßt LICHTENSTEIN die drei Krankheitsbilder unter dem Namen Histiocytosis X zusammen. Er verurteilt die oft willkürliche Namensgebung der anderen Autoren und hebt die Kürze seiner neuen Bezeichnung hervor. Der Buchstabe X steht für die Notwendigkeit der Suche nach der Ätiologie.
- 1957 beschreibt AULD die Morphogenese des eosinophilen Lungengranuloms.
- 1959 Histologische Untersuchungen von ANDERSON und FORAKER über die Entstehung der Lungenfibrose bei der Histiozytose X.
- 1960 bezeichnet NADEAU die Invasion der Histiozyten in die Alveolarsepten und die Wände der Bronchiolen als histologisches Kriterium für die Diagnose der pulmonalen Form des eosinophilen Granuloms.
- 1961 beschreibt WILLIAMS an Hand von 45 Fällen die Hauptsymptome und Röntgenveränderungen bei der Lungenbeteiligung.
- 1962 gibt HOFFMAN eine detaillierte Analyse der Lungenfunktionsstörungen.
- 1963 veröffentlicht PRUZANSKI einen Fall der akuten Form bei einer 22 jährigen Frau mit Lungenbeteiligung.
- 1963 gibt UEHLINGER eine Zusammenfassung über das eosinophile Knochengranulom.
- 1964 untersucht ZÖLLNER den Cholesteringehalt von Granulomen.
- 1965 entdecken TURIAF und BASSET elektronenmikroskopisch tubuläre Partikel im Zytoplasma pathologischer Histiozyten bei einer Histiocytosis X der Lunge.
- 1967 berichtet ENRIQUEZ über die Symptome und die klinischen Manifestationen von 115 Patienten mit Histiocytosis X.
- 1973 beschreibt HIRSCH die erste familiäre Histiocytosis der Lunge.
- 1973 veröffentlicht SCHAJOWICZ 106 Fälle mit einer Histiozytose.
- 1974 beschreibt GRIBL 8 Fälle mit primärer pulmonaler Histiocytosis X.

Zusammenfassung

Die pulmonale Histiocytosis X, die selten primär, meist in Verbindung mit Läsionen anderer Lokalisation (Knochen, Haut, Organe, Cerebrum) auftritt, wird seit LICHTENSTEINS zusammenfassender Arbeit als Variante der chronisch disseminierten Form (Hand-Schüller-Christiansche Erkrankung) der Histiocytose verstanden. Sie befällt meist Männer zwischen 20 und 40 Jahren. Die akute Form der Krankheit (Morbus Abt-Letterer-Giwe) kommt meist bei kleinen Kindern vor und zeigt eine infauste Prognose.

Makroskopisch erkennt man bilaterale kleinknotige Infiltrationen; den Endzustand bildet eine Wabenlunge. Die Infiltrate bestehen aus atypischen Histiocyten, fast immer sind eosinophile Granulozyten und weniger konstant Lymphozyten und Plasmazellen untermischt. Die Alveolarsepten und die Wände der Bronchiolen und kleiner Pulmonalarterien sind befallen. Das Retikulinfasergestützte wird durch kollagenes Bindegewebe ersetzt, eine wabige Umwandlung der Lunge mit Lipidspeicherung in den Histiocyten ist zu sehen. Das Thoraxröntgenbild zeigt eine Überlagerung der Lungenstruktur mit beidseitigen, manchmal zu den Hili konfluierenden, fleckigen, nodulären oder reticulären Herden oder zystischen Aufhellungen, die dann als Wabenlungen zu deuten sind. In etwa einem Viertel der Fälle kommt es bei der Wabenlunge zum Spontanpneu.

Die untypischen Veränderungen im Blut (Blutsenkungsbeschleunigung, Leukozytose über $10\,000/\text{mm}^3$, Albumin- γ -Globulininversion), uncharakteristische Beschwerden der Patienten (Husten meist ohne Auswurf, Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Gewichtsabnahme) oder eine Beschwerdefreiheit und eine meist restriktive Ventilationsstörung lassen keine Diagnosestellung zu. Die Abklärung erfordert eine histologische Untersuchung und damit eine Lungenbiopsie. Um die Lungenfibrose und ihre Folgen, die Hypoxämie durch einen alveolokapillären Block bedingt, und das chronische Cor pulmonale zu verhindern, muß frühzeitig mit Corticoiden über einen längeren Zeitraum oder Zytostatika (Vinblastinsulfat) behandelt werden. Eine Prognose kann nicht sicher gestellt werden. Sie hängt von der Ausbreitung der Läsionen und einer eventuellen Fibrosierung bei der Erstfeststellung ab. Spontanheilungen, wie auch Generalisierungen und Übergänge in die akute Form sind beschrieben. Es werden 8 Patienten mit einem primären eosinophilen Granulom der Lunge vorgestellt. 7 Patienten sind Männer. Das Durchschnittsalter beträgt 33,2 Jahre. Alle Patienten klagen über Husten, darunter 4 über zusätzlichen Auswurf, drei über eine Belastungsdyspnoe und ebenfalls 3 über Thoraxschmerzen. In 3 Fällen findet man eine Leukozytose über $10\,000/\text{mm}^3$, bei 3 Patienten eine Albuminverminderung bei γ -Globulinerhöhung, zweimal eine Eosinophilie über 4 % und bei 5 Patienten eine Blutsenkungsbeschleunigung.

Die Tuberkulinprobe mit 10 TE ist in 2 Fällen positiv; alle Sputen und Bronchialabstriche ergeben mikroskopisch wie auch kulturell keinen Hinweis auf eine Tuberkulose. Alle Patienten zeigen bilaterale Infiltrationen in der Lunge. Ein Patient kommt mit einem Spontanpneum in die Klinik. 4 Patienten weisen mehr fleckige, 3 mehr streifig-reticuläre Infiltrate, einer eine Nebenlunge auf. Hilusvergrößerungen findet man bei 4 Patienten, darunter sind drei beidseitig. Das Material für die histologische Untersuchung wird in 7 Fällen durch eine offene Lungenbiopsie, in einem durch eine perbronchiale Biopsie gewonnen.

Die Alveolarsepten und die Wände der Bronchiolen und der kleinen Pulmonalarterien sind mit den typischen Zellen infiltriert. Überall sieht man Zeichen der Fibrose. Bei 3 Patienten ist eine beginnende Lipidspeicherung, bei drei weiteren eine wabige Umwandlung des Lungengewebes erfolgt. Die bei 5 Patienten vorgenommenen Lungenfunktionsproben ergeben eine gering- bis mittelgradige Restriktion in 3 Fällen, eine kombinierte Ventilationsstörung bei einem Patient und eine ausgeprägte Obstruktion ebenfalls bei einem Patienten. Von 4 mit Corticoiden behandelten Patienten erfuhren 2 eine Besserung, 2 zeigen keine Änderung. Unter den 4 unbehandelten Fällen zeigt ein Fall eine spontane Besserung, die restlichen 3 weisen einen persistierenden Befund auf.

L i t e r a t u r :

Abt, A.F. and Denenholz, E.J.

"Letterer-Siwe's Disease: Splenohepatomegaly Associated with Widespread Hyperplasia of Nonlipoid-Storing Macrophages; Discussion of the So-Called Reticulo-Endothelioses."
Am.J.Dis.Child. 51:499, 1936

Acierno

"Eosinophilic Granuloma of the Lung."
Arch. Dermat. New York State J.M., 56, 16: 3093, 1959

Ackerman, A.J.

"Eosinophilic Granuloma of Bones Associated with Involvement of the Lungs and Diaphragm."
Am.J.Roentgenol. 58:733, 1947

Anderson, A. and Foraker, A.G.

"Eosinophilic Granuloma of Lung Clinical Features and Connective Tissue Patterns."
A.M.A.Arch. intern. Med. 103:966, 1959

Arnett, N.L. and Schulz, D.M.

"Primary Pulmonary Eosinophilic Granuloma."
Radiology 69:224, 1957

Auld, D.

"Pathology of Eosinophilic Granuloma of the Lung."
Arch.Path. 63:113, 1957

Avery, M.E., McAfee, J.G., Guild, H.G.

"The Course and Prognosis of Reticuloendotheliosis (Eosinophilic Granuloma, Schüller-Christian Disease and Letterer-Siwe-Disease)."
Am.J.of Medicine 22:636, 1957

Balmer F. et al.

"Tumors and Eosinophilic Granuloma of the Small Intestine in Malabsorption."
Schweiz.Med.Wochenschrift 104:78, 1974

Bejemann, H.

"Letterer-Christiansche Krankheit"
Klinische Hämatologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970, S. 574

Birkenstock, W.E.

"Eosinophilic Infiltration of the Gastro-Intestinal Tract (A Review of the Literature with Three Additional Cases)."
S.AFR.J.Surg. 11:9, 1973

Bopp, J.H. und Günther, D.

"Die Strahlenbehandlung des eosinophilen Granuloms."
Strahlentherapie 140:143, 1970

Braun-Falko, O.

"Hand-Schüller-Christiansche Krankheit, Abt-Letterer-Siwe-
sche Krankheit."
Dermatologie und Venerologie von Keining, Braun-Falko
Lehmanns Verlag München, 1969

Braunstein, G.D. et al.

"Cerebellar Dysfunction in Hand-Schüller-Christian Disease."
Arch.Intern.Med. 132:387, 1973

Christian, H.A.

"Defects in Membranous Bones, Exophthalmos and Diabetes
Insipidus."
Medical Clinics of North America, 3:849, 1920

Crinquette, J. Giard, P., Danes, J., Berger, A.

"Granulome Eosinophile Osseux et Réticulose Pulmonaire
Complicquées de Coeur Pulmonaire Chronique et de Tuberculose
Pulmonaire."
Revue de Tuberculose et de Pneumologie T.27, 1963,n 5-6
(pp 551-570)

Cruthirds T.P. and Johnson H.R.

"Solitary Primary Eosinophilic Granuloma of Lung."
M.A.M.A. 196:205, 1966

Dennis, J.W., and Rosahn, P.D.

"The Primary Reticulo-Endothelial Granulomas with Report of
an Atypical Case of Letterer-Siwe's Disease."
Am.J.Path. 27:627, 1951

Denzer, B.S.

"Defects in the Membranous Bones, Diabetes Insipidus and
Exophthalmos."
Am.J.Dis.Child. 31:480, 1926

Drescher J.

"Morbus Hand-Schüller-Christian"
Dtsch.Med.Wochenschr. 96:564, 1971

Engelbreth-Holm, J., Teilum, G. and Christensen, E.

"Eosinophilic Granuloma of Bone - Schüller-Christian's
Disease."
Acta.med. Scandinav. 118:292, 1944

Enriquez, P. et al.

"Histiocytosis X. A Clinical Study."
Mayo Clinic Proceedings 42:88, 1967

Epstein, E. und Lorenz, K.

"Die Phosphatidzellverfettung der Milz bei Niemann-Pickscher Krankheit verglichen mit der Lipoidchemie des Morbus Gaucher und der Schüller-Christian'schen Krankheit." Ztschr.f.physiol.Chem. 192:145, 1930

Farinacci, C.J., Jeffery, H.C. and Lackey, R.W.

"Eosinophilic Granuloma of the Lung."

U.S.Armed Forces M.J. 2:1085, 1951

Felismüller, M., Ott, W., Otto, H.

"Der Wert der gezielten Knochenbiopsie bei scheinbar eindeutig malignem Knochenprozeß. Differentialdiagnose:Eosinophiles Granulom-Ewing-Sarkom."

Fortschr.Med.Nr. 15:663, 1973

Flori, A.G. and Parenti, G.C.

"Hyperplastic Infectious Reticuloendotheliosis with Granuloxantomatous Evolution (of the Type of Hand-Schüller-Christian)." Riv.clin.pediat. 35:193, 1937

Fraser, J.

"Skeletal lipoid granulomatosis."

Brit.J.Surg., 22:800, 1935

Freundlich, E. et al.

"Familial Occurrence of Letter-Siwe Disease."

Arch.Dis.Child. 47:122, 1972

Gelfand, E.T. and Sheiner, N.M.

"Pneumothorax in pulmonary eosinophilic granuloma."

Can.Med.Assoc.J. 110:937, 1974

Georges, R. et Basset, G.

"Etude de la fonction respiratoire dans L'Histiocytose X avec localisation pulmonaire."

Poumon et le coeur, 25:755, 1969

Glanzmann, E.

"Infektiöse Reticuloendotheliose (Abt-Letterer-Siwe'sche Krankheit) und ihre Beziehungen zum Morbus Schüller-Christian."

Ann. paediat., 105:1, 1940

Gracey, D.R. et al.

"Primary pulmonary histiocytosis X: electron microskopic study in eight cases."

Chest 59:5, 1971

Grant, L.J., Ginsburg, J.

"Eosinophilic Granuloma (Honeycomb Lung) with Diabetes Insipidus"

The Lancet, Sept.:10, 1955

Green, W.T. and Farber, S.

"Eosinophilic or solitary granuloma of Bone."

J.Bone and Joint Surg. 24:499, 1941

Greff, J.A. and Utz, D.C.

"Eosinophilic Cystitis Associated with Eosinophilic Gastroenteritis."

Mayo Clin.Proc. 49:185, 1974

Gross, F. and Jacox, H.W.

"Eosinophilic Granuloma and certain other reticuloendothelial hyperplasias of bone."

Am.J.M.Sc. 203:673, 1942

Gurtner, B. und Gloor, F.

"Primär pulmonale Histiocytose X"

Schweizer.Med.Wochenschr. 40:1435, 1971

Hand, A.Jr.

"Polyuria and tuberculosis"

Arch.Pediat. 10:673, 1893

Hany, A. und Bühlmann, A.A.

"Eosinophilic Granulom (Histiocytose X)."

Aus Schinz, Lehrbuch der Röntgendiagnostik, Band 4, Teil 2, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart, 1973

Hirsch, M.S. and Hong C.

"Familial Pulmonary Histiocytosis X."

Am.Rev.of Resp. Dis. 107:831, 1973

Hoffman, L., Cohn, J.E., and Gaensler, E.A.

"Respiratory Abnormalities in Eosinophilic Granuloma of the Lung: Long Term Study of Five Cases."

New.Eng.J.Med. 267:577, 1962

Jackson, G.L.

"Eosinophilic Granuloma"

J.A.M.A.Vol. 178, Nr. 6:249, 1961

Jaffe, H.L. and Lichtenstein, L.

"Eosinophilic Granuloma of Bone."

Arch.of Path. 37:99, 1944

Johannessen, T.A. et al.

"Eosinophilic Granuloma of the Lip."

J.Laryngol.Otol. 87:171, 1973

Keats, T.E. and Crane, J.F.

"Cystic changes of lungs in histiocytosis."

A.M.A.Am.J.Dis.Child. 88:764, 1954

Kohout, J.

"Hand-Schüller-Christiansche Erkrankung mit Lungenbeteiligung."

Prax.Pneumol. 26:381, 1972

Kozłowski, K. et al.

"Lungenveränderungen bei Histiocytose X im Säuglings- und Kindesalter."

Fortschr.Röntgenstr. 114:597, 1971

Letterer, E.

"Aleukämische Reticulose. Ein Beitrag zu den proliferativen Erkrankungen des Retikuloendothelialapparates."
Frankfurt Ztschr.f.Path. 30:377, 1924

Liebig, S. und Preussler, H.

"Beitrag zur histiocytären Reticulogranulomatose der Lunge (Histiocytosis X)."
Pneumonologie 145:294, 1971

Lichtenstein, L.

"Histiocytosis X; Integration of Eosinophilic Granuloma of Bone, "Letterer-Siwe-Disease," and "Schüller-Christian Disease" as Related Manifestations of Single Nosologic Entity."
Arch.Path. 56:84, 1953

Lindlar, F.

"Histiocytoze des Zentralnervensystems und der Lungen."
Deutsche Medizinische Wochenschr. 41:2075, 1970

Livingston, H.J.

"Eosinophilic Granuloma of Lung."
New Engl.Med. 259:959, 1958

Mallory, T.B.

"Pathology: diseases of Bone."
New Engl.J.Med. 227:955, 1942

Mazze, R.I. et al.

"Pulmonary eosinophilic granuloma."
Dis.Chest. 39:140, 1961

Mazzitello, W.F.

"Eosinophilic Granuloma of Lung."
New Engl.J.Med. 250:804, 1954

McCullough, N.B.

"Eosinophilic Granuloma with Multiple Osseous and Soft-Tissue Lesions in Adult."
Arch.Intern.Med. 88:243, 1951

Merrit, K.K. and Paige, B.H.

"Xanthomatosis (Schüller-Christian syndrome). Report of a case with necropsy."
Am.J.Dis.Child. 46:1368, 1933.

Nadeau, P.J. et al.

"Primary Pulmonary Histiocytosis X."
Dis.Chest. 37:325, 1960

Neibling, H.A.

"Eosinophilic Granuloma of Stomach: Two Case Reports."
Am.Surg. 40: 305, 1974

Niebauer, G. et al.

"Über die Langerhans-Zellorganelle bei Morbus Letterer-Siwe"
Arch.klin.Exp.Dermatol. 239:125, 1970

Otani, S., and Ehrlich, J.C.

"Solitary granuloma of bone simulating primary neoplasm"
Am.J.Path. 46:479, 1940

Paillas, J., Laveille, J. et Gomez, A.

"Granulomes Eosinophiles Du Crâne. Forme Typique et Formes Atypiques."

Sem. Hôp. Paris 49:2609, 1973

Pruzanski, W. et al.

"Histiocytosis in Adult With Predominant Pulmonary Manifestation."

Arch. Int. Med. 113:153, 1964

Rewald, E.

"Die Letterer-Christiansche Erkrankung. Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde."

N.F. 13:143, 1960

Roland, A.S. et al.

"Recurrent Spontaneous Pneumothorax."

New Engl.J.of Med. 270 No. 2: 73, 1964

Rowland, R.S.

"Xanthomatosis and the Reticulo-Endothelial System: Correlation of an Unidentified Group of Cases Described as Defects in Membranous Bones, Exophthalmos and Diabetes Insipidus (Christian's Syndrome)."

Arch.Int.Med. 42:611, 1928

Santelmann, Th., und Girgensohn, H.

"Die eosinophile Granulomatose und ihre Beziehungen zur Abt-Letterer-Siwe'schen und Hand-Schüller-Christian'schen Krankheit."

Arch.Kinderheilk. 152:41, 1955

Sbarbaro, J.L., and Francis, K.C.

"Eosinophilic Granuloma of Bone."

J.A.M.A. Vol. 78 No. 7 : 706, 1961

Schafer, E.L.

"Nonlipid reticuloendotheliosis: Letterer-Siwe's disease: report of three cases."

Am.J.Path. 25:49, 1949

Schnirer, E.

"Über eine eigenartige Erkrankung des kindlichen Schädels (Osteomyelitis mit eosinophiler Reaktion)."

Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 71:113, 1939

Schajowicz, F. and Slullitel, J.

"Eosinophilic Granuloma of Bone and its Relationship to Hand-Schüller-Christian and Letterer-Siwe Syndroms."

J.of Bone and Joint Surg. 55 No. 3:545, 1973

Schüller, A.

"Über eigenartige Schädeldefekte im Jugendalter."

Fortschr.a.d.Geb.d.Röntgenstrahlen 23:12, 1915-1916

Sivanesan, S.

"Honeycomb Lungs with Pericholangitis."

Arch.of Dis. in Childh. 34:426, 1959

Siwe, S.A.

"Die Reticuloendotheliose - ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien."

Ztschr. F. Kinderh. 55:212, 1933

Thannhauser, S.J.

"Eosinophilic Granuloma of bone synonymous with Schüller-Christian disease, lipid granuloma, essential xanthomatosis of normocholesteremic type and eosinophilic xanthomatous granuloma."

Arch.Int.Med. 80:283, 1947

Thompson, J., Buechner, A. and Fishman, R.

"Eosinophilic Granuloma of the Lung."

Ann.Int.Med. 48:1134, 1958

Turiat, J. et Basset, F.

"Histiocytose X pulmonaire: identification de particules de nature probablement virale dans un fragment pulmonaire prélevé pour biopsie."

Bull.Acad.Nat.Med. (Paris) 149:674, 1965

Turiat, J.

"Pulmonale Histiozytose X Nosologische und ätiologische Aspekte."

Münchener Med. Wochenschr. 15:805, 1967

Uehlinger, E.

"Das eosinophile Knochengranulom."

In Handbuch der gesamten Hämatologie von L. Heilmeyer, Bd. 4 1963, Seite 56-87

Virshup, M. and Goldman, A.

"Eosinophilic granuloma of the lung."

J.Thoracic.Surg. 31:226, 1956

Wallgren, A.

"Systemic reticuloendothelial-granuloma: nonlipoid reticuloendotheliosis and Schüller-Christian disease."

Am.J.Dis.Child. 60:471, 1940

Weber, W.N. et al.

"Pulmonary Histiocytosis X.A Review of 18 patients with reports of 6 cases."

Amer.J.Roentgenol. 107:280, 1969

Williams, A.W., Dunnington, W.G. and Berte, S.J.

"Pulmonary eosinophilic granuloma: clinical and pathological discussion."

Ann.Int.Med. 54:30, 1961

Wolff, H. H. et al.

"Diagnosis and therapy of Hand-Schueller-Christian's disease,"
Hautarzt, 23:163, 1972

Zöllner, N.

"Schüller-Christiansche Erkrankung"

In Handbuch der gesamten Hämatologie von L.Heilmeyer, Bd. 5
1964, S. 202-209

L e b e n s l a u f d e s V e r f a s s e r s

Am 8.10.1946 wurde Peter, Joseph, Gribl in München geboren.

Von 1957 bis 1963 besuchte er das Alte Realgymnasium in München, dann erfolgte ein Schulwechsel nach Starnberg.

Im Juli 1966 legte er das Abitur ab.

Das erste Semester in Humanmedizin studierte er in Erlangen.

Im Frühjahr 1967 wechselte er nach München.

Das Vorphysikum erfolgte im Sommersemester 1967, das Iphysikum 1969.

Im September 1973 wurde das Staatsexamen beendet.

Am 5. Dezember 1974, nach ordnungsgemäß beendeter Medizinalassistentenzeit, erhielt der Verfasser die Bestallung als Arzt.

